

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D277/06



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/426 C07D401/12

C07D417/12 C07D207/16

C07D265/06 C07D211/60

A61P 31/18

[21] 申请号 02813345.5

[43] 公开日 2005年3月23日

[11] 公开号 CN 1599729A

[22] 申请日 2002.6.11 [21] 申请号 02813345.5

[30] 优先权

[32] 2001.6.11 [33] US [31] 60/297,460

[32] 2001.6.12 [33] US [31] 60/297,729

[86] 国际申请 PCT/US2002/018717 2002.6.11

[87] 国际公布 WO2002/100844 英 2002.12.19

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.30

[71] 申请人 阿格罗尼制药公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 S·S·卡农-柯克

T·N·亚历山大 M·巴韦恩

G·博尔顿 F·E·博耶尔

B·J·伯克 T·霍勒

T·M·朱厄尔

V·普拉塞德乔斯拉

D·J·库塞拉 M·A·林顿

J·麦克阿克 L·J·米切尔

S·T·墨菲 S·H·赖克

D·J·斯卡里兹克

J·H·塔特罗克 M·D·瓦尼

S·C·弗吉尔 S·E·韦伯

S·T·沃兰德 M·梅尔尼克

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

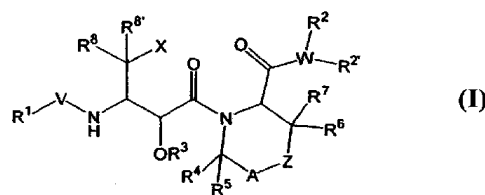
代理人 唐伟杰

权利要求书 49 页 说明书 275 页

[54] 发明名称 HIV 蛋白酶抑制剂、含有它们的组合物、其药物应用及其合成原料

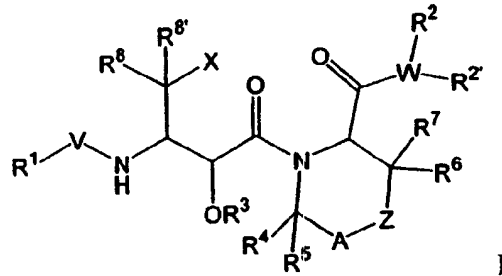
[57] 摘要

本发明公开了可有利抑制或阻断 HIV 蛋白酶生物活性的通式 (I) 化合物，其中该通式的变化形式如本文所定义。这些化合物以及含有这些化合物的药物组合物可用于治疗感染了 HIV 病毒的患者或宿主。本发明还描述了制备这类化合物的中间体和合成方法。



ISSN 1008-4274

1. 具有通式 I 的化合物或其前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I 化合物的结构式如下：



其中：

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团： $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、 $NHR^{1'}$ 、 $N(R^{1'})R^{1''}$ 或 $C(O)R^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基，且 $R^{1''}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

V 是 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ；

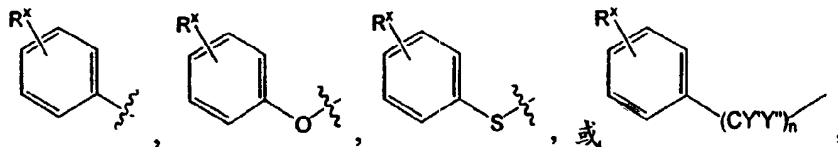
R^2 脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基、杂环-脂族基或 $N(R^{2a})R^{2b}$ ，其中 R^{2a} 是脂族基、碳环基或杂环基且 R^{2b} 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

W 是 N、O、C 或 CH；

当 W 是 N、C 或 CH 时， $R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代和取代的碳环或杂环；

当 W 是 O 时， $R^{2'}$ 不存在；

X 是：



其中 Y'和 Y''彼此独立地选自 H、卤素或 C₁-C₆脂族基；

n 是 1 或 2；

R^x 是 H 或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自 C₁-C₆烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、C₁-C₆卤代烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基、亚烷二氧基、C₁-C₆烷基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₆烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、C₁-C₆烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二-C₁-C₆-烷氨基硫代羰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基羰基氨基、C₁-C₆烷基硫代羰基氨基、C₁-C₆烷基磺酰氧基、C₁-C₆烷基磺酰氨基、巯基和 C₁-C₆烷硫基；

R⁸ 和 R^{8'}彼此独立为 H、卤素或 C₁-C₄脂族基；

A 是 CH₂、CH(R^A)或不存在；

Z 是 S、O、SO、SO₂、CH₂、CHF、CF₂、CH(OH)、CH(O-R^Z)、CH(N-R^ZR^{Z'})、CH(S-R^Z)、C(=O)或 CH(R^Z)，其中 R^Z是 C₁-C₆脂族基或碳环基或杂环基且 R^{Z'}是 H 或 C₁-C₆脂族基；

或 R^A和 R^Z与 A 和 Z 一起连接成未被取代和取代的 5 或 6 元碳环或杂环；

R³ 是 H 或 C₁-C₆脂族基；

R⁴和 R⁵独立地选自 H、卤素、C₁-C₆脂族基或具有通式 C(O)R^{4'}的基团，其中 R^{4'}是脂族基、碳环基或杂环基；

或 R⁴和 R⁵与它们所连接的原子一起连接成未被取代或取代的碳环；

或 R⁴和 R⁶或 R⁷与它们所连接的原子一起形成未被取代或取代的碳环；

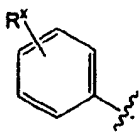
R⁶和 R⁷独立地选自 H、卤素或 C₁-C₆脂族基；

或 R⁶和 R⁷与它们所连接的原子一起形成未被取代或取代的碳环基或杂环基；

其中任意所述的脂族基是饱和、部分饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

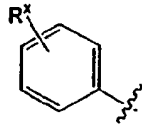
其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；这些碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环；

条件是当 A 不存在时； R^2 不是脂族基、苯基或苯基-取代的脂族基；Z 是 S、SO、SO₂、CHF、O 或 CH₂；V 是 C=O；W 是 N； $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^8 和 $R^{8'}$ 是 H 或 C₁-C₄ 烷基； R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是 H 或 C₁-C₆ 烷基；X 是



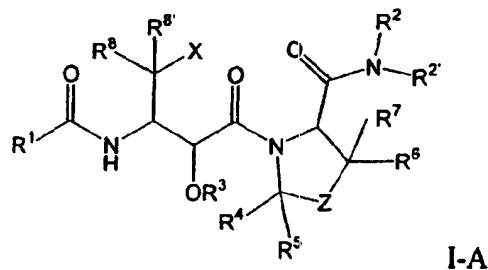
； R^1 是取代或未被取代的 5 或 6 元单环碳环基或杂环基；

或条件是当 R^1 是取代或未被取代的苯氧基亚甲基或喹啉基亚甲基羰基氨基亚甲基时， R^2 不是叔丁基；A 不存在；Z 是 S；V 是 C=O；W 是 N； $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 和 $R^{8'}$ 是 H； R^6 和 R^7 是 H、甲基、乙基或丙基；且 X 是



，其中 R^x 是 H 或甲氧基。

2. 具有通式 I-A 的化合物或其前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-A 化合物的结构式如下：



I-A

其中：

R^1 是脂族基、单环、二环或三环碳环基或杂环基或具有下列通式

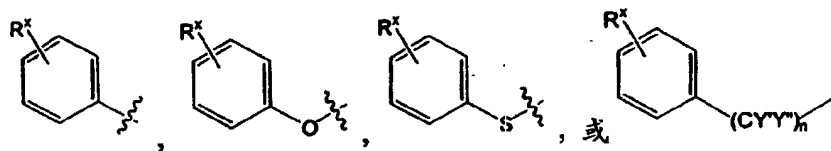
的基团:OR^{1'}、SR^{1'}、NHR^{1'}、N(R^{1'})R^{1''}或C(O)R^{1'}, 其中R^{1'}是脂族基、碳环基或杂环基, 且R^{1''}是H或C₁-C₆脂族基或R^{1'}和R^{1''}与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环;

R²是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

R^{2'}是H或C₁-C₆烷基;

或R²和R^{2'}与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或取代的碳环或杂环;

X是:



其中Y'和Y''独立地选自H、卤素或C₁-C₆脂族基, 其中R^x是H或一个或多个取代基, 这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

n是1或2;

R⁸和R^{8'}彼此独立为H、卤素或C₁-C₄脂族基;

Z是S、O、SO、SO₂、CH₂、CHF、CF₂、CH(OH)、CH(O-R^Z)、CH(N-R^ZR^{Z'})、CH(S-R^Z)、C(=O)或CH(R^Z), 其中R^Z是C₁-C₆脂族基或碳环基或杂环基且R^{Z'}是H或C₁-C₆脂族基;

R³是H或C₁-C₆脂族基;

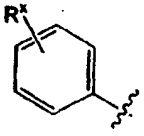
R⁴和R⁵独立地选自H、卤素、C₁-C₆脂族基或具有通式C(O)R^{4'}

的基团, 其中 R^4 是脂族基、碳环基或杂环基;

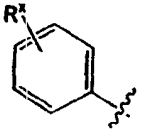
R^6 和 R^7 独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 脂族基;

其中任意所述的脂族基是未被取代或被一个或多个合适的取代基取代且是饱和、部分不饱和或完全不饱和的; 且

其中任意所述的碳环基或杂环基是单环、二环或三环饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的或未被取代或被一个或多个合适的取代基取代;

条件是当 Z 是 S、SO、SO₂、CHF、O 或 CH₂ 时, R^2 不是脂族基、苯基或苯基-取代的脂族基; $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^8 和 $R^{8'}$ 是 H 或 C_1-C_4 烷基; R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是 H 或 C_1-C_6 烷基; X 是 ; 且 R^1 是取代或未

被取代的 5 或 6 元单环碳环基或杂环基;

或条件是当 R^1 是取代或未被取代的苯氧基亚甲基或喹啉基亚甲基羰基氨基亚甲基; Z 是 S; $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 和 $R^{8'}$ 是 H; R^6 和 R^7 是 H、甲基、乙基或丙基; 且 X 是 , 其中 R^X 是 H 甲氧基时; R^2 不是叔丁基。

3. 权利要求 2 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物, 其中:

R^1 是 3-、4-或 7-元单环碳环基或杂环基。

4. 权利要求 2 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物, 其中:

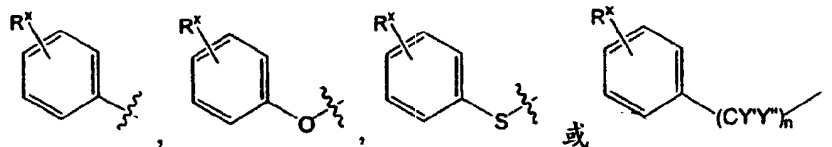
R^1 是 5-或 6-元单环碳环基或杂环基; 且

R^2 是环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、二-或三-环碳环基、二-或三-环碳环-烷基、二-或三-环碳环烯基、二-或三-环碳环-炔基、杂环基、杂环-烷基、杂环-烯基或杂环-炔基。

5. 权利要求 2 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物，其中：

R^1 是脂族基或具有下列通式的基团： $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、 $NHR^{1'}$ 、 $N(R^{1'})R^{1''}$ 或 $C(O)R^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 是脂族基且 $R^{1''}$ 是 H 或 C_1 - C_6 脂族基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

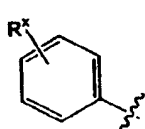
X 是：



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1 - C_6 脂族基； n 是 1 或 2；且 R^x 是 H 或一个或多个合适的取代基，这些取代基独立地选自 C_1 - C_6 烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、亚烷二氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基羰基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基羰基、 C_1 - C_6 -烷基氨基硫代羰基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基硫代羰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基硫代羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氧基、 C_1 - C_6 烷基磺酰氨基、巯基、 C_1 - C_6 烷基硫基和卤代- C_1 - C_6 烷基硫基；且

R^8 和 $R^{8'}$ 彼此独立为 H、卤素或 C_1 - C_4 脂族基；

条件是当 X 是

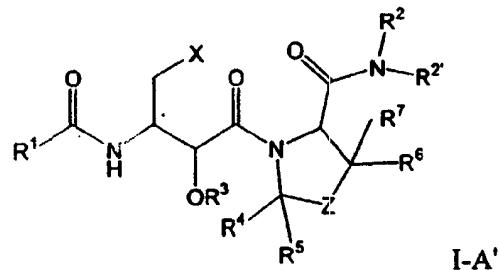


时， R^8 和 $R^{8'}$ 均不为 H。

6. 权利要求 2 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物，其中：

R^1 是二环或三环碳环基或杂环基，其中所述的碳环基或杂环基是饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代。

7. 具有通式 I-A' 的化合物或其前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物, 其中通式 I-A' 化合物的结构式如下:



其中:

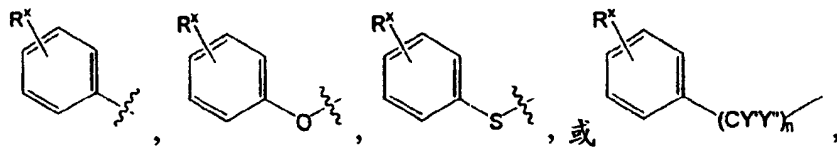
R¹ 是烷基、链烯基或炔基、二-或三-环烷基、环烯基、芳基、杂环烷基、杂环烯基或杂芳基具有下列通式的基团: OR¹、SR¹、NHR¹、N(R¹)R^{1''}或 C(O)R¹, 其中 R¹ 是烷基、链烯基或炔基、二-或三-环烷基、环烯基、芳基、杂环烷基、杂环烯基或杂芳基或环烷基烷基、环烯基烷基、芳基烷基、杂环烷基烷基、杂环烯基烷基、杂芳基烷基、环烷基烯基、环烯基烯基、芳基烯基、杂环烷基烯基、杂环烯基烯基、杂芳基烯基、环烷基炔基、环烯基炔基、芳基炔基、杂环烷基炔基、杂环烯基炔基或杂芳基炔基; 且 R^{1''} 是 H 或 C₁-C₆ 烷基、链烯基或炔基或 R¹ 和 R^{1''} 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环;

R² 是环烷基、环烷基烷基、环烯基或环烯基烷基、二-或三-环芳基、二-或三环芳基烷基、二-或三环芳基烯基、二-或三环芳基炔基或杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烯基、杂环烯基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;

R^{2'} 是 H 或 C₁-C₆ 烷基;

或 R² 和 R^{2'} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基和杂环烯基环;

X 是:



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 脂族基, 其中 R^X 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

Z 是 S、O、SO、 SO_2 、 CH_2 、CHF、 CF_2 、 $CH(OH)$ 、 $CH(O-R^Z)$ 、 $CH(N-R^Z R^{Z'})$ 、 $CH(S-R^Z)$ 、 $C(=O)$ 或 $CH(R^Z)$, 其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基或碳环基或杂环基且 $R^{Z'}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基;

R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基;

R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基;

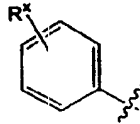
R^6 和 R^7 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基;

其中烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂环烷基、杂环烯基或杂芳基中的任意一个或环烷基烷基、环烯基烷基、芳基烷基、杂环烷基烷基、杂环烯基烷基、杂芳基烷基、环烷基烯基、环烯基烯基、芳基烯基、杂环烷基烯基、杂环烯基烯基、杂芳基烯基、环烷基炔基、环烯基炔基、芳基炔基、杂环烷基炔基、杂环烯基炔基和杂芳基炔基中的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂环烷基、杂环烯基或杂芳基部分未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 且

其中任意所述的碳环基或杂环基是单环、二环或三环饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代;

条件是当 Z 是 S、SO、 SO_2 、O、CHF 或 CH_2 时, R^2 不是脂族基、苯基或苯基-取代的脂族基; $R^{2'}$ 和 R^3 是 H 或 C_1-C_4 烷基; R^4 、 R^5 、

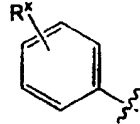
R^6 和 R^7 是 H 或 C_1-C_6 烷基; X 是



; 且 R^1 是取代或未被取

代的 5 或 6 元单环碳环基或杂环基;

或条件是当 R^1 是取代或未被取代的苯氧基亚甲基或喹啉基亚甲基羰基氨基亚甲基时, R^2 不是叔丁基; Z 是 S; $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是 H; R^6 和 R^7 是 H、甲基、乙基或丙基; 且 X 是



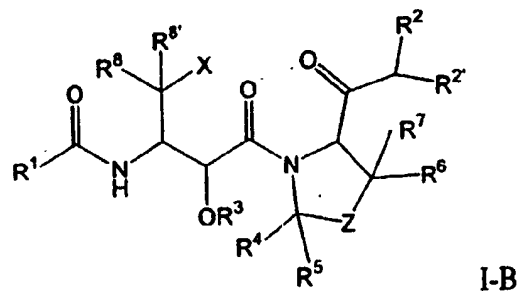
, 其中 R^x 是 H 甲

氧基.

8. 权利要求 7 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合, 其中:

Z 是 CF_2 、 $CH(OH)$ 、 $CH(O-R^Z)$ 、 $CH(N-R^Z-R^{Z'})$ 、 $CH(S-R^Z)$ 、 $C=O$ 或 $CH(R^Z)$, 其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基或碳环基或杂环基且 $R^{Z'}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基.

9. 具有通式 I-B 的化合物或其前体药物、药物活性代谢物、或药物上可接受的盐药物上可接受的溶剂合物, 其中通式 I-B 化合物的结构式如下:



I-B

其中:

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团: $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、

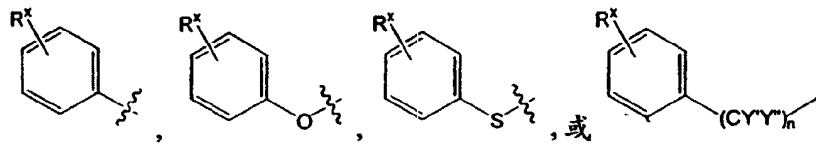
NHR^1 、 $\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^{1'}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ ，其中 R^1 是脂族基、碳环基或杂环基，且 $\text{R}^{1'}$ 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或 R^1 和 $\text{R}^{1'}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

$\text{R}^{2'}$ 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

或 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成未被取代或取代的碳环；

X是：



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自H、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基； n 是1或2；且 R^X 是H或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基；

R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 彼此独立为H、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 脂族基；

Z是S、O、SO、 SO_2 、 CH_2 、CHF、 CF_2 、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{O}-\text{R}^Z)$ 、 $\text{CH}(\text{N}-\text{R}^Z\text{R}^{Z'})$ 、 $\text{CH}(\text{S}-\text{R}^Z)$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 或 $\text{CH}(\text{R}^Z)$ ，其中 R^Z 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或碳环基或杂环基且 $\text{R}^{Z'}$ 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基；

R^3 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基；

R^4 和 R^5 独立地选自H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或具有通式 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{4'}$ 的基团；其中 $\text{R}^{4'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基；

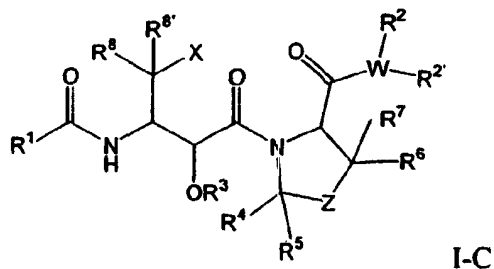
R^6 和 R^7 独立地选自H、卤素和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基；

其中任意所述的脂族基是饱和、部分饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的

取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

10. 具有通式 I-C 的化合物或其前体药物、药物活性代谢物、药物上可接受的盐或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-C 化合物的结构式如下：



其中：

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团： $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、 $NHR^{1'}$ 、 $N(R^{1'})R^{1''}$ 或 $C(O)R^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基，且 $R^{1''}$ 是 H 或 C_1 - C_6 脂族基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

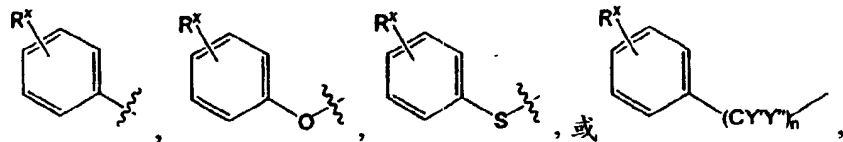
R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

W 是 N、O 或 C；

当 W 是 N 或 C 时， $R^{2'}$ 是 H 或 C_1 - C_6 烷基或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代或取代的碳环或杂环；

当 W 是 O 时， $R^{2'}$ 不存在；

X 是



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1 - C_6 脂族基；n 是 1 或 2；且 R^X 是 H 或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自烷基、硝基，

氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基；

R^8 和 R^8' 彼此独立为 H、卤素或 C_1-C_4 脂族基；

Z 是 CF_2 、 $CH(OH)$ 、 $CH(O-R^Z)$ 或 $CH(R^Z)$ ，其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基或碳环基或杂环基；

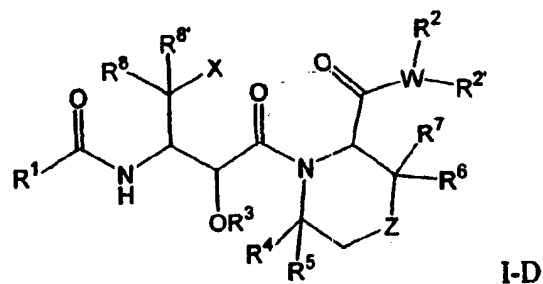
R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、 C_1-C_6 脂族基或具有通式 $C(O)R^4$ 的基团；其中 R^4 是脂族基、碳环基或杂环基；

R^6 和 R^7 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基；

其中任意所述的脂族基是饱和、部分饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的单环、二环或三环。

11. 具有通式 I-D 的化合物或其前体药物、药物活性代谢物、药物上可接受的盐或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-D 化合物的结构式如下：



其中：

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团： OR^1 、 SR^1 、

$\text{NHR}^{1'}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{1'})\text{R}^{1''}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{1'}$ ，其中 $\text{R}^{1'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基，且 $\text{R}^{1''}$ 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或 $\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

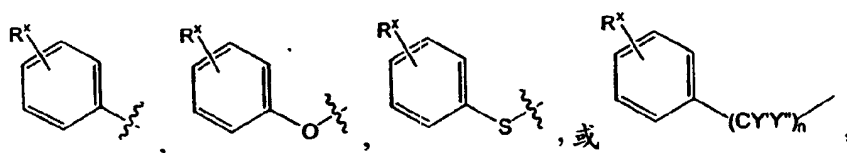
R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

W是N、O或C；

当W是N或C时， $\text{R}^{2'}$ 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 与它们所连接的原子W一起形成未被取代或取代的碳环或杂环；

当W是O时， $\text{R}^{2'}$ 不存在；

X是：



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自H、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基；n是1或2；且 R^X 是H或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基；

R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 彼此独立为H、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 脂族基；

Z是S、O、SO、 SO_2 、 CH_2 、CHF、 CF_2 、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{O}-\text{R}^Z)$ 、 $\text{CH}(\text{N}-\text{R}^Z\text{R}^{Z'})$ 、 $\text{CH}(\text{S}-\text{R}^Z)$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 或 $\text{CH}(\text{R}^Z)$ ，其中 R^Z 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或碳环基或杂环基且 $\text{R}^{Z'}$ 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基；

R^3 是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基；

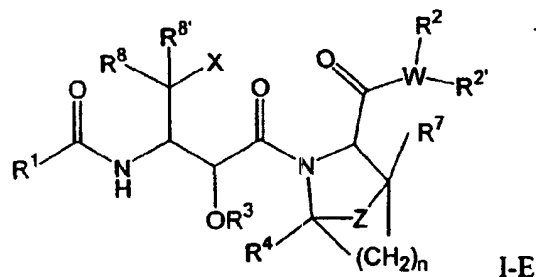
R^4 和 R^5 独立地选自H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或具有通式 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{4'}$ 的基团；其中 $\text{R}^{4'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基；

R^6 和 R^7 独立地选自H、卤素和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基；

其中任意所述的脂族基是饱和、部分饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

12. 具有通式 I-E 的化合物或其前体药物、药物活性代谢物、药物上可接受的盐或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-E 化合物的结构式如下：



其中：

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团： $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、 $NHR^{1'}$ 、 $N(R^{1'})R^{1''}$ 或 $C(O)R^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基，且 $R^{1''}$ 是 H 或 C_1 - C_6 脂族基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

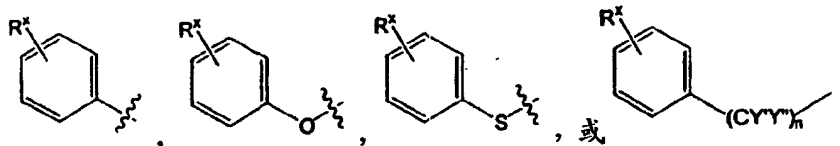
R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

W 是 N、O 或 C；

当 W 是 N 或 C 时， R^2 是 H 或 C_1 - C_6 烷基或 R^2 和 R^2 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代或取代的碳环或杂环；

当 W 是 O 时， R^2 不存在；

X 是：



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1 - C_6 脂族基；其中 R^x 是 H 或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氟

基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基；

R^8 和 $R^{8'}$ 彼此独立为 H、卤素或 C_1-C_4 脂族基；

Z 是 S、O、SO、 SO_2 、 CH_2 、CHF、 CF_2 、 $CH(OH)$ 、 $CH(O-R^Z)$ 、 $CH(N-R^Z R^{Z'})$ 、 $CH(S-R^Z)$ 、 $C(=O)$ 或 $CH(R^Z)$ ，其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基或碳环基或杂环基且 $R^{Z'}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

n 是 1 或 2；

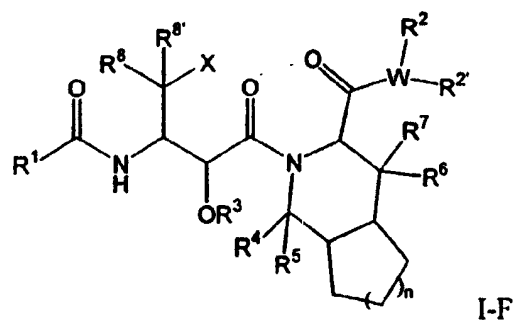
R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

R^4 选自 H、卤素、 C_1-C_6 脂族基或具有通式 $C(O)R^{4'}$ 的基团；其中 $R^{4'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基；

R^7 是 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基；

其中任意所述的脂族基是饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

13. 具有通式 I-F 的化合物或其前体药物、药物活性代谢物、药物上可接受的盐或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-F 化合物的结构式如下：



其中：

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团： OR^1 、 SR^1 、 NHR^1 、 $N(R^1)R^{1'}$ 或 $C(O)R^1$ ，其中 R^1 是脂族基、碳环基或杂环基，且 $R^{1'}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基或 R^1 和 $R^{1'}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

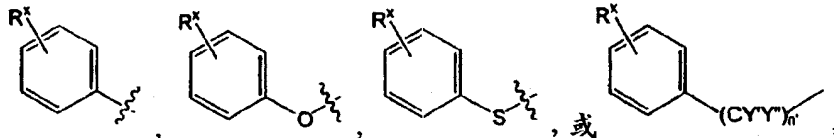
R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

W 是 N、O 或 C；

当 W 是 N 或 C 时， R^2 是 H 或 C_1-C_6 烷基或 R^2 和 R^2 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代或取代的碳环或杂环；

当 W 是 O 时， R^2 不存在；

X 是：



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 脂族基；其中 R^X 是 H 或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基；

n 是 1 或 2；

n' 是 1 或 2；

R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、 C_1-C_6 脂族基或具有通式 $C(O)R^4$ 的基团；其中 R^4 是脂族基、碳环基或杂环基；

R^6 和 R^7 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基；

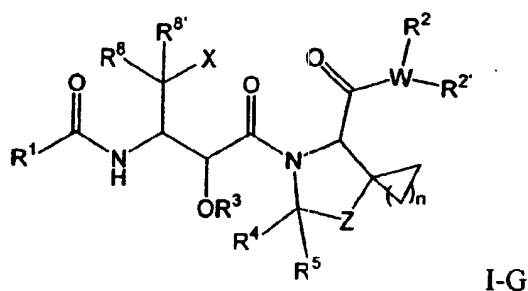
R^8 和 R^8 彼此独立为 H、卤素或 C_1-C_4 脂族基；

其中任意所述的脂族基是饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未

被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

14. 具有通式 I-G 的化合物或其前体药物、药物活性代谢物或药物上可接受的盐或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-G 化合物的结构式如下：



其中：

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团： $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、 $NHR^{1'}$ 、 $N(R^{1'})R^{1''}$ 或 $C(O)R^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基，且 $R^{1''}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

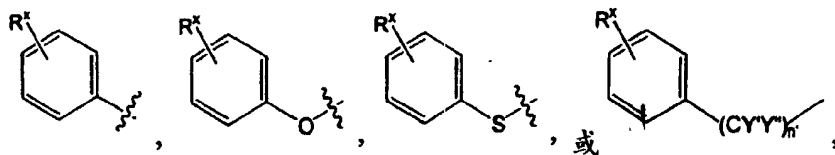
R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

W 是 N、O 或 C；

当 W 是 N 或 C 时， $R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代或取代的碳环或杂环；

当 W 是 O 时， $R^{2'}$ 不存在；

X 是：



其中 Y'和 Y''独立地选自 H、卤素或 C₁-C₆脂族基；其中 R^x是 H 或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基；

R⁸和 R^{8'}彼此独立为 H、卤素或 C₁-C₄脂族基；

Z 是 S、O、SO、SO₂、CH₂、CHF、CF₂、CH(OH)、CH(O-R^Z)、CH(N-R^ZR^{Z'})、CH(S-R^Z)、C(=O)或 CH(R^Z)，其中 R^Z是 C₁-C₆脂族基或碳环基或杂环基且 R^{Z'}是 H 或 C₁-C₆脂族基；

n 是 1、2、3 或 4；

n'是 1 或 2；

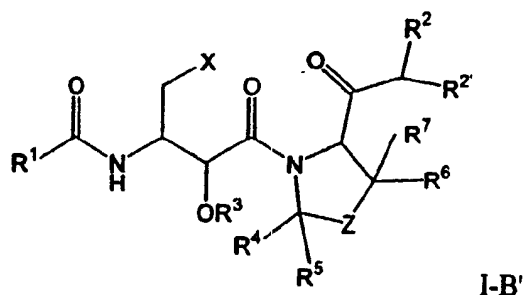
R³是 H 或 C₁-C₆脂族基；

R⁴和 R⁵独立地选自 H、卤素、C₁-C₆脂族基或具有通式 C(O)R^{4'}的基团；其中 R^{4'}是脂族基、碳环基或杂环基；

其中任意所述的脂族基是饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

15. 具有通式 I-B' 的化合物或其前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-B' 化合物的结构式如下：



其中:

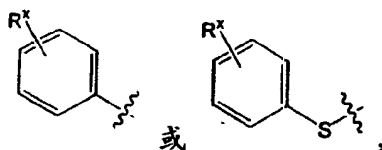
R^1 是脂族基、碳环基或杂环基;

R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、或杂环-脂族基;

$R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基

或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成未被取代或取代的碳环;

X 是:



其中 R^X 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

Z 是 S、O、SO、 SO_2 、CHF、 CH_2 、 CF_2 、 $C(=O)$ 或 $CH(R^Z)$, 其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基或碳环基或杂环基;

R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基;

R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、 C_1-C_6 脂族基

R^6 和 R^7 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基;

其中任意所述的脂族基是饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未

被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

16. 权利要求 15 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物，其中：

R^1 是碳环基；

R^2 是 C_1-C_6 脂族基或碳环- C_1-C_6 -脂族基；

Z 是 S、O、 CH_2 、 CF_2 ；

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H；

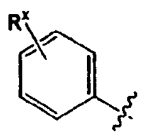
R^6 和 R^7 各自为 C_1-C_6 脂族基；

其中任意所述的脂族基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

17. 权利要求 15 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物，其中：

R^1 是苯基、未被取代或被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、亚甲二氧基和二氟亚甲二氧基的取代基取代；

R^2 是链烯基、芳烷基或直链或支链烷基；

X 是 ，其中 R^X 是 H；

Z 是 S；

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H；且

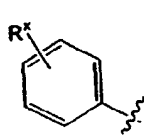
R^6 和 R^7 各自为甲基；

其中任意所述的链烯基、芳烷基或烷基未被取代或被一个或多个独立地选自甲基、卤素、三氟甲基或甲氧基的取代基取代。

18. 权利要求 15 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物，其中：

R^1 是未被取代或被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、亚甲二氧基和二氟亚甲二氧基的取代基取代的苯基；

R^2 是链烯基、芳烷基或直链或支链饱和烷基；

X 是 ，其中 R^x 是 H；

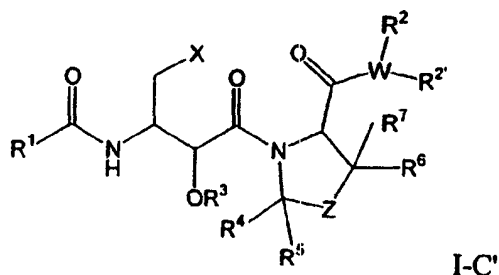
Z 是 CF_2 ；

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H；且

R^6 和 R^7 各自为甲基；

其中任意所述的链烯基、芳烷基或烷基未被取代或被一个或多个独立地选自甲基、卤素、三氟甲基或甲氧基的取代基取代。

19. 具有通式 I-C' 的化合物或其前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-C' 化合物的结构式如下：



其中：

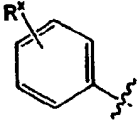
R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有通式 OR^1 的基团，其中 R^1

是碳环基或杂环基；

R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

W 是 N；

$R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

X 是 ，其中 R^x 是 H、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰

基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基或烷硫基；

Z 是 CF_2 、 $CH(OH)$ 或 $C(=O)$ ；

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H；且

R^6 和 R^7 各自为甲基。

20. 权利要求 19 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物，其中：

R^1 是芳基、芳氧基烷基、炔氧基、杂环烷氧基或杂芳基；

R^2 是烷基、链烯基或炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、2,3-二氢化茛基、苯并二氢吡喃基、四氢化萘基、脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环脂族基；

$R^{2'}$ 是 H；

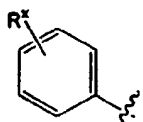
其中所述的烷基、链烯基、炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、2,3-二氢化茛基、苯并二氢吡喃基或四氢化萘基未被取代或被一个或多个独立地选自烷基、羟基、卤素、卤代烷基、氰基、烷氧基或亚甲二氧基的取代基取代。

21. 权利要求 19 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物，其中：

R^1 是苯基、苯氧基甲基、四氢呋喃基氧基、 C_1-C_4 炔氧基或异噁唑基，其中所述的苯基、苯氧基甲基或异噁唑基未被取代或被羟基或甲基取代；

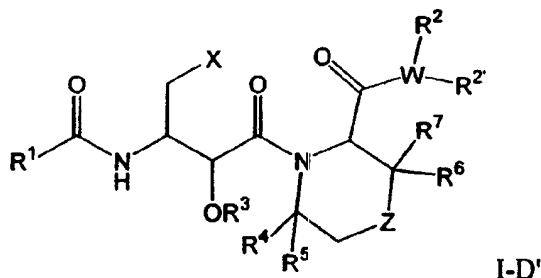
R^2 是 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_6 链烯基或 C_1-C_4 炔基、苄基、呋喃基甲基、噻吩基甲基、2,3-二氢茚基、苯并二氢吡喃基、四氢化萘基或环己烯基，其中所述的烷基未被取代或被一个或多个卤素取代；且所述的苯基未被取代或被卤素、羟基、甲氧基、亚甲二氧基或甲基取代；

$R^{2'}$ 是 H；

X 是 ，其中 R^x 是 H；且

Z 是 CF_2 。

22. 具有通式 I-D' 的化合物或其前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-D' 化合物的结构式如下：

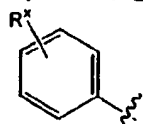


其中：

R^1 是碳环基或杂环基；

R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

W 是 N； $R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

X 是 ，其中 R^x 是 H 或一个或多个取代基，这些取代

基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基、烷硫基；

Z 是 O、CH₂、CF₂ 或 CH(R^Z)，其中 R^Z 是 C₁-C₆ 脂族基；

n 是 1 或 2；

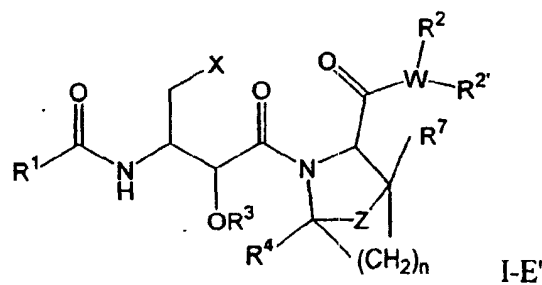
R³、R⁴ 和 R⁵ 各自为 H；且

R⁷ 为甲基；

其中任意所述的脂族基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

23. 具有通式 I-E' 的化合物或其前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-E' 化合物的结构式如下：



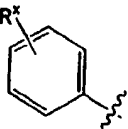
其中：

R^1 是碳环基或杂环基;

R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

W 是 N;

$R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基;

X 是  , 其中 R^X 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代

基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

Z 是 O、 CH_2 、 CF_2 或 $CH(R^Z)$, 其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基;

n 是 1 或 2;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H; 且

R^7 为 H;

其中任意所述的脂族基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 且

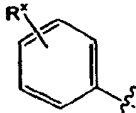
其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的, 或是单环、二环或三环。

24. 权利要求 22 或 23 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物, 其中:

R^1 是碳环基;

R^2 是芳基烷基;

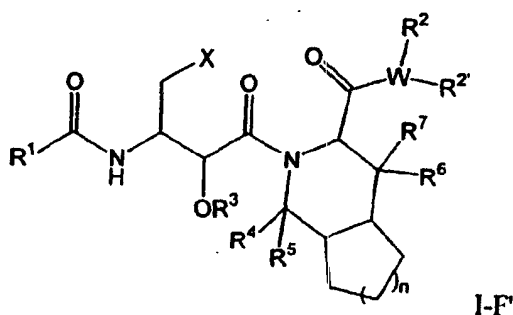
$R^{2'}$ 是 H;

X 是 , 其中 R^x 是 H; 且

Z 是 CH₂;

其中所述的碳环基和芳基烷基未被取代或被一个或多个选自甲基、卤素或羟基的取代基取代。

25. 具有通式 I-F' 的化合物或其前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物, 其中通式 I-F' 化合物的结构式如下:



其中:

R¹ 是碳环基或杂环基;

R² 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

W 是 N;

R^{2'} 是 H 或 C₁-C₆ 烷基;

X 是 , 其中 R^x 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代

基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨

基、巯基和烷硫基；

n 是 1 或 2；

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H；且

R^7 为 H；

其中任意所述的脂族基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

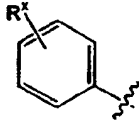
其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

26. 权利要求 25 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物，其中：

R^1 是碳环基；

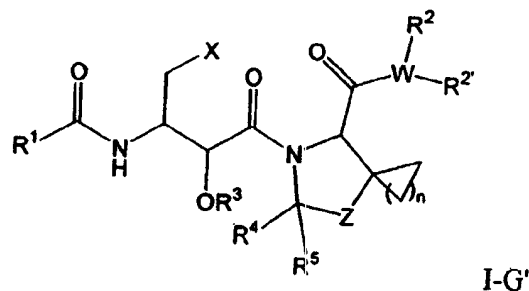
R^2 是芳基烷基；

$R^{2'}$ 是 H；

X 是 ，其中 R^x 是 H；

其中所述的碳环基和芳基烷基未被取代或被一个或多个选自甲基、卤素或羟基的取代基取代。

27. 具有通式 I-G' 的化合物或其前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物，其中通式 I-G' 化合物的结构式如下：



其中:

R^1 是碳环基或杂环基;

R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

W 是 N 或 C;

$R^{2'}$ 是 H 或 C_1 - C_6 烷基;

X 是  , 其中 R^X 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代

基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

Z 是 O、 CH_2 、 CF_2 或 $CH(R^Z)$, 其中 R^Z 是 C_1 - C_6 脂族基;

n 是 2、3 或 4;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H; 且

R^7 为 H;

其中任意所述的脂族基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的, 或是单环、二环或三环。

28. 权利要求 27 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物, 其中:

R^1 是碳环基;

R^2 是芳基烷基;

W 是 N;

$R^{2'}$ 是 H;

X 是  , 其中 R^x 是 H; 且

Z 是 CH_2 ;

其中所述的碳环基和芳基烷基未被取代或被一个或多个选自甲基、卤素或羟基的取代基取代。

29. 权利要求 27 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物, 其中:

R^1 是碳环基;

R^2 是芳基烷基;

W 是 N;

$R^{2'}$ 是 H;

X 是  , 其中 R^x 是 H; 且

Z 是 CF_2 ;

其中所述的碳环基和芳基烷基未被取代或被一个或多个选自甲基、卤素或羟基的取代基取代。

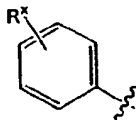
30. 权利要求 27 所述的化合物、前体药物、盐、代谢物或溶剂合物, 其中:

R^1 是碳环基;

R^2 是芳基烷基;

W 是 N;

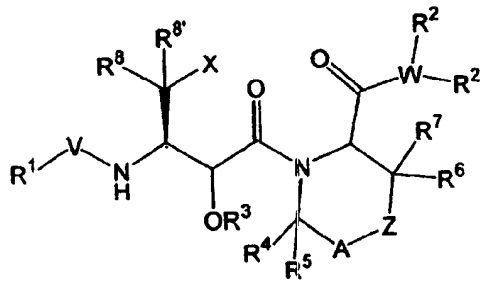
$R^{2'}$ 是 H;

X 是 ，其中 R^x 是 H；且

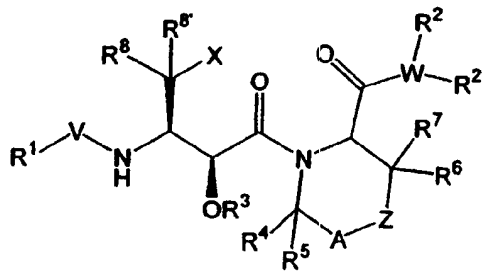
Z 是 S；

其中所述的碳环基和芳基烷基未被取代或被一个或多个选自甲基、卤素或羟基的取代基取代。

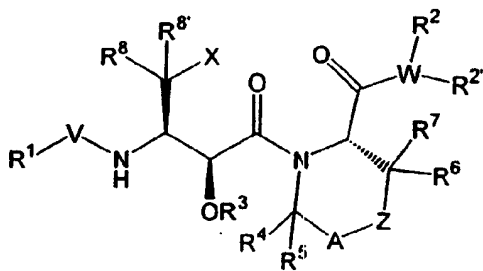
31. 权利要求 1 所述的具有下列通式的化合物、前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物：



32. 权利要求 1 所述的具有下列通式的化合物、前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物：



33. 权利要求 1 所述的具有下列通式的化合物、前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物：



34. 药物组合物, 包括:

治疗有效量的至少一种选自权利要求 1、2、9、10、11、12、13、14、15、19、22、23、25 或 27 中任意一项中所定义的化合物、前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物和药物上可接受的溶剂合物的 HIV 活性剂; 和

药物上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。

35. 权利要求 34 所述的药物组合物, 其中该组合物进一步包括治疗有效量的至少一种选自 HIV/AIDS 抗病毒药、免疫调节剂和抗感染药组成的组的 HIV 感染/AIDS 治疗剂。

36. 权利要求 35 所述的药物组合物, 其中该组合物进一步包括治疗有效量的至少一种选自非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂组成的组的抗病毒药。

37. 权利要求 36 所述的药物组合物, 进一步包括治疗有效量的至少一种 HIV 蛋白酶抑制剂。

38. 由 HIV 蛋白酶活性介导的哺乳动物疾病的治疗方法, 该方法包括根据哺乳动物的需要对其给予治疗有效量的至少一种权利要求 1、2、9、10、11、12、13、14、15、19、22、23、25 或 27 中任意一项中所定义的化合物、前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或

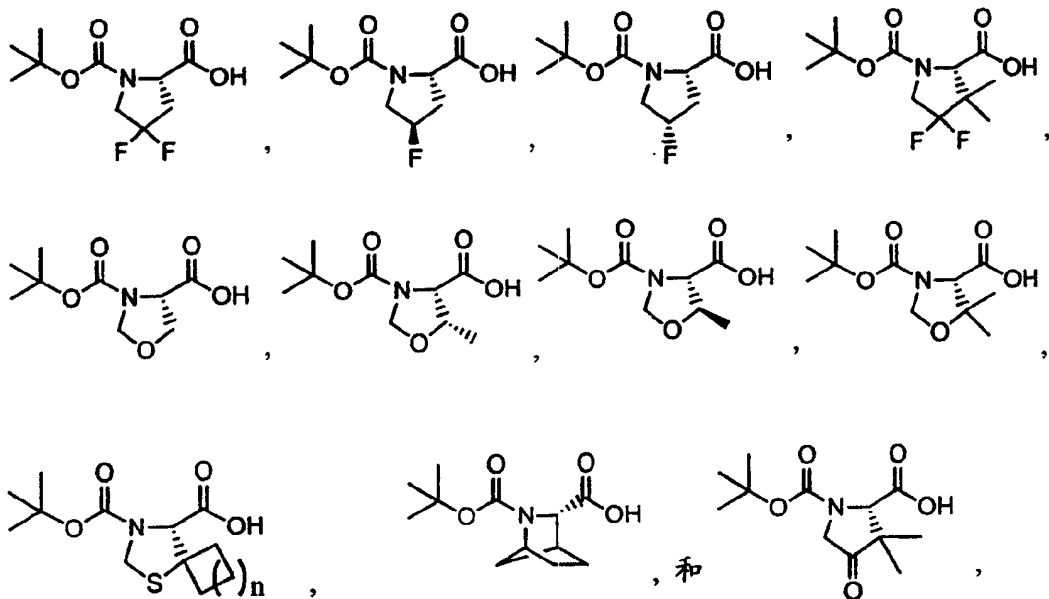
药物上可接受的溶剂合物的步骤。

39. 根据受治疗者需要抑制 HIV 蛋白酶活性的方法，该方法包括使 HIV 蛋白酶与有效量的至少一种权利要求 1、2、9、10、11、12、13、14、15、19、22、23、25 或 27 中任意一项中所定义的化合物、前体药物、药物上可接受的盐、药物活性代谢物或药物上可接受的溶剂合物接触的步骤。

40. 根据受治疗者需要预防或治疗其 HIV 感染的方法，该方法包括对所述的受治疗者给予治疗有效量的权利要求 1、2、9、10、11、12、13、14、15、19、22、23、25 或 27 中任意一项中所定义的化合物的步骤。

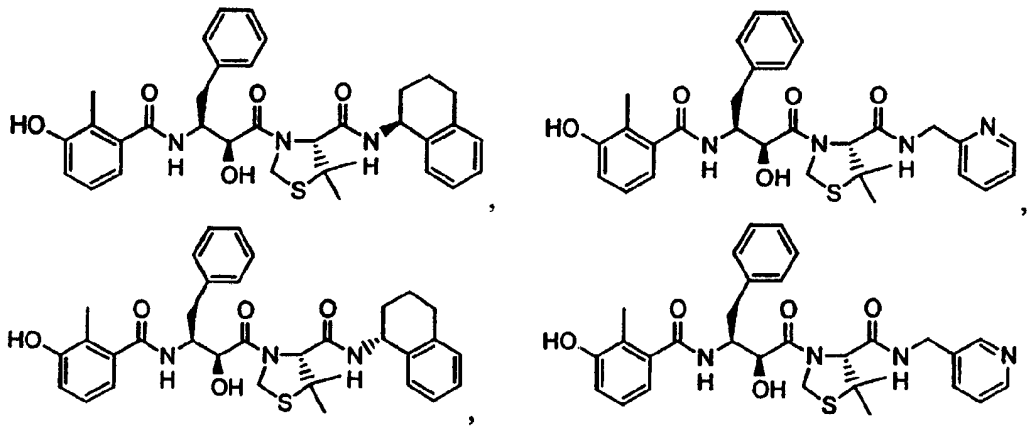
41. 权利要求 40 所述的方法，其中将所述的化合物与治疗有效量的至少一种选自 HIV/AIDS 抗病毒药、免疫调节剂和抗感染药组成的组的 HIV 感染/AIDS 治疗剂联合给药的步骤。

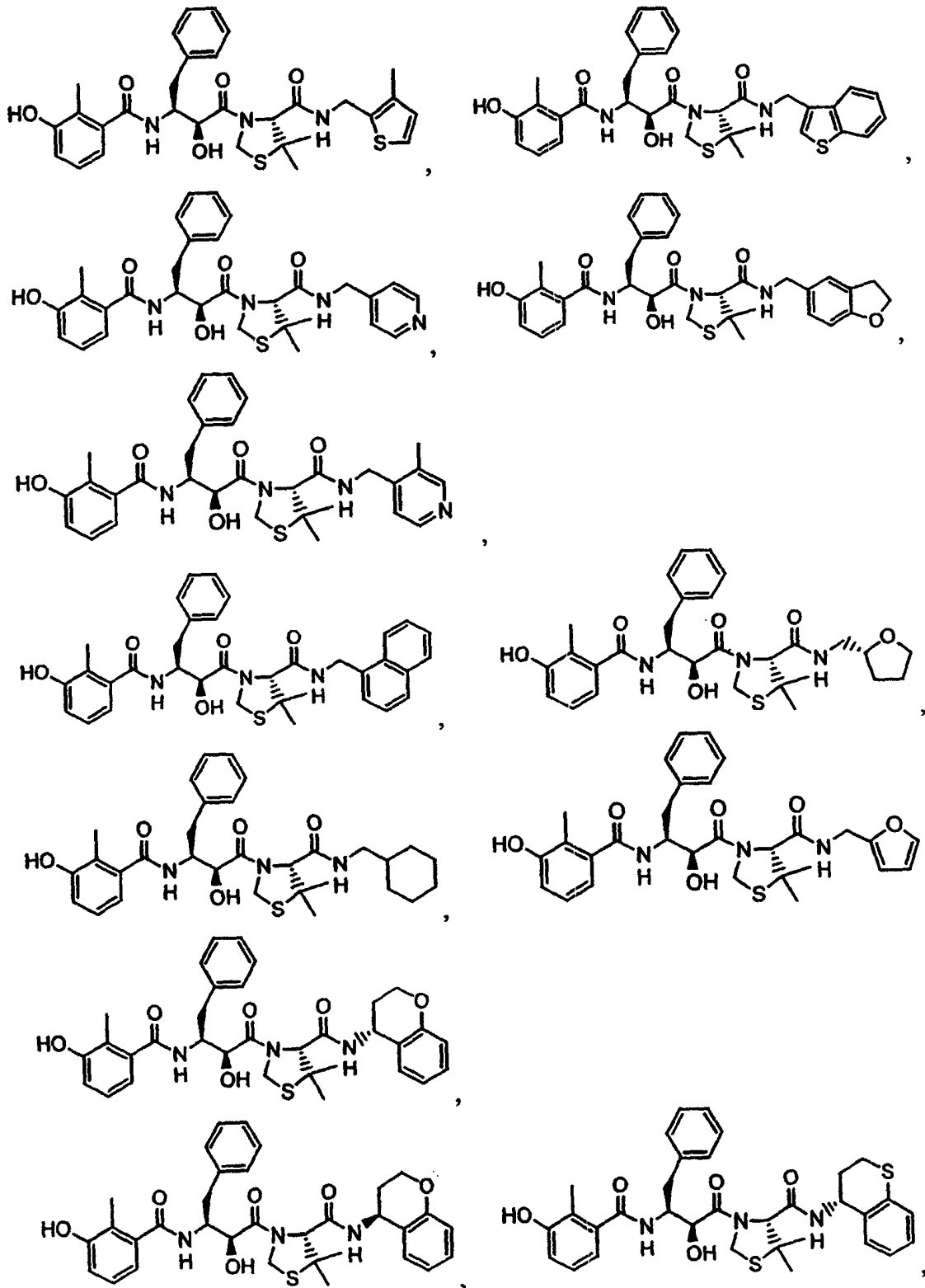
42. 化合物，选自：

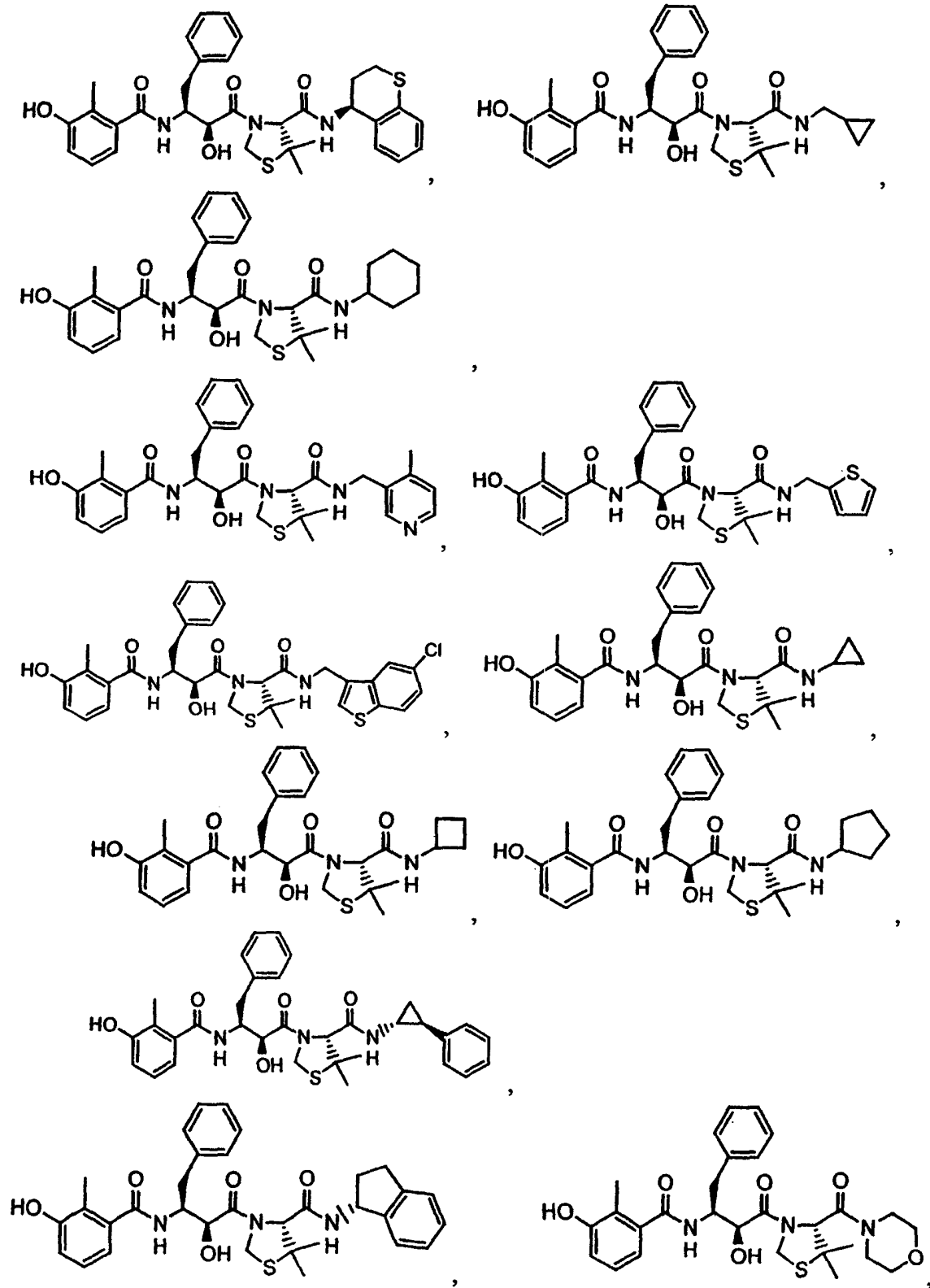


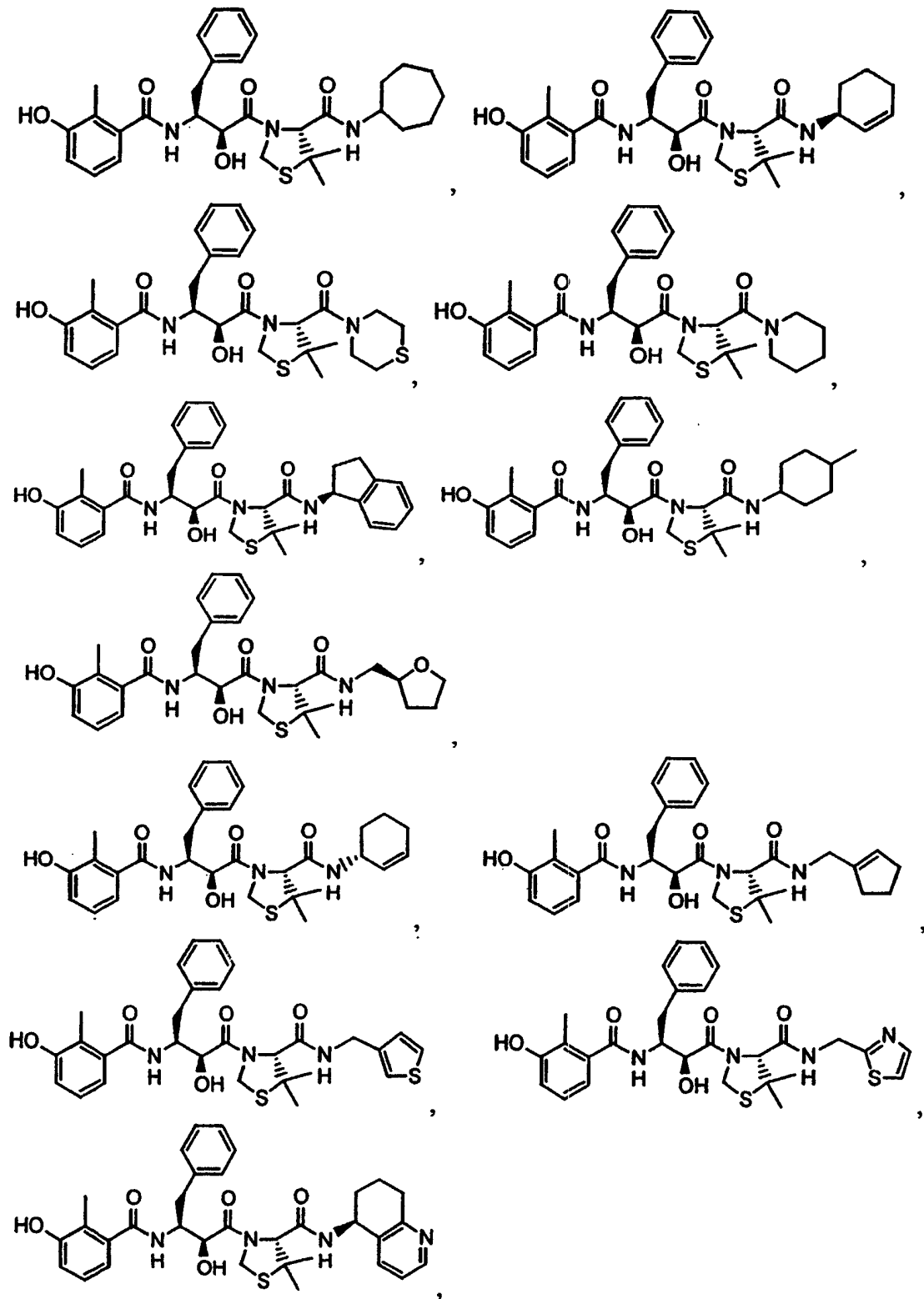
其中 n 是 $0-6$ 的整数。

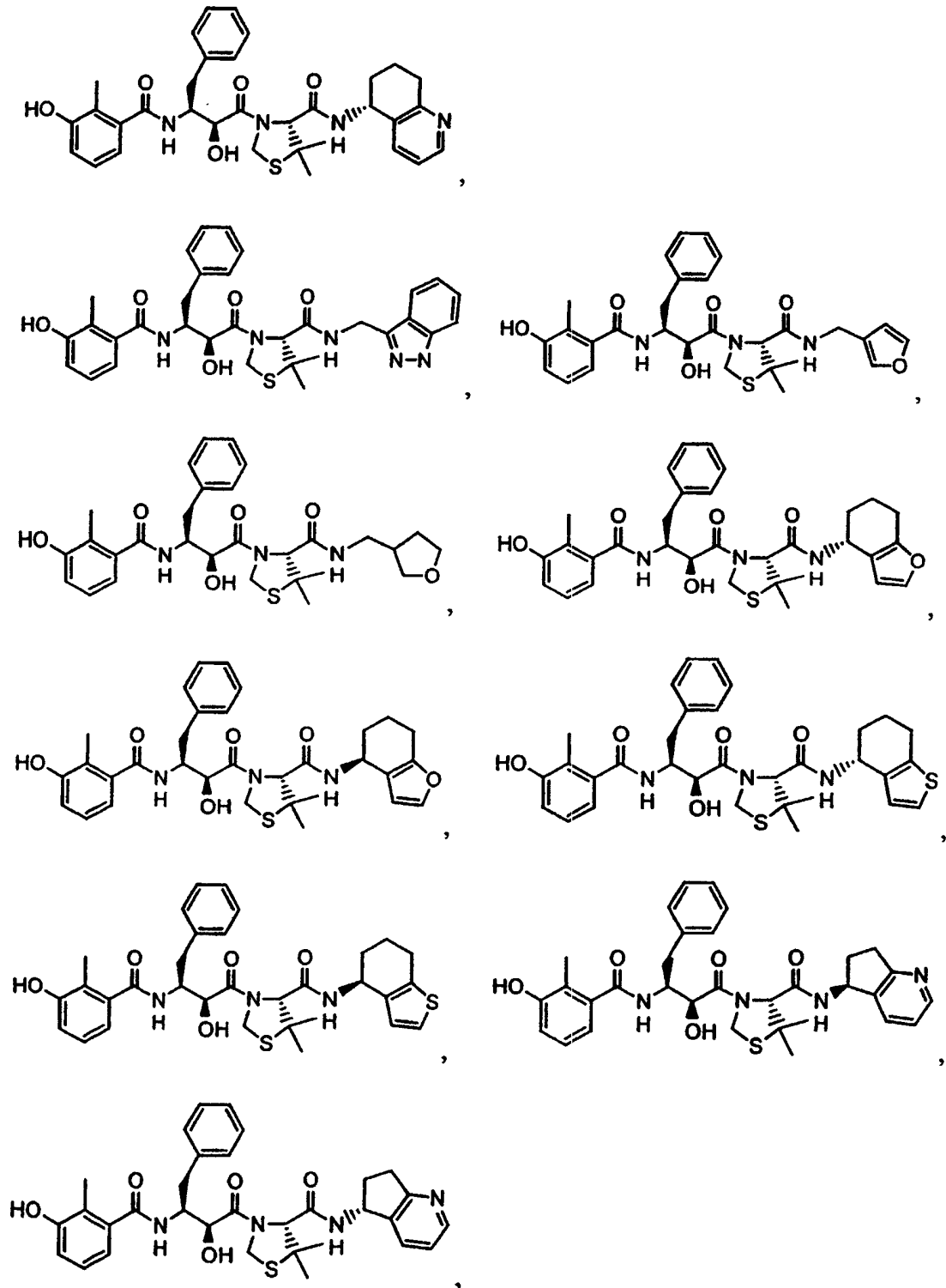
43. 化合物或其前体药物、药物活性代谢物及其药物上可接受的盐和溶剂合物，其中所述的化合物选自：

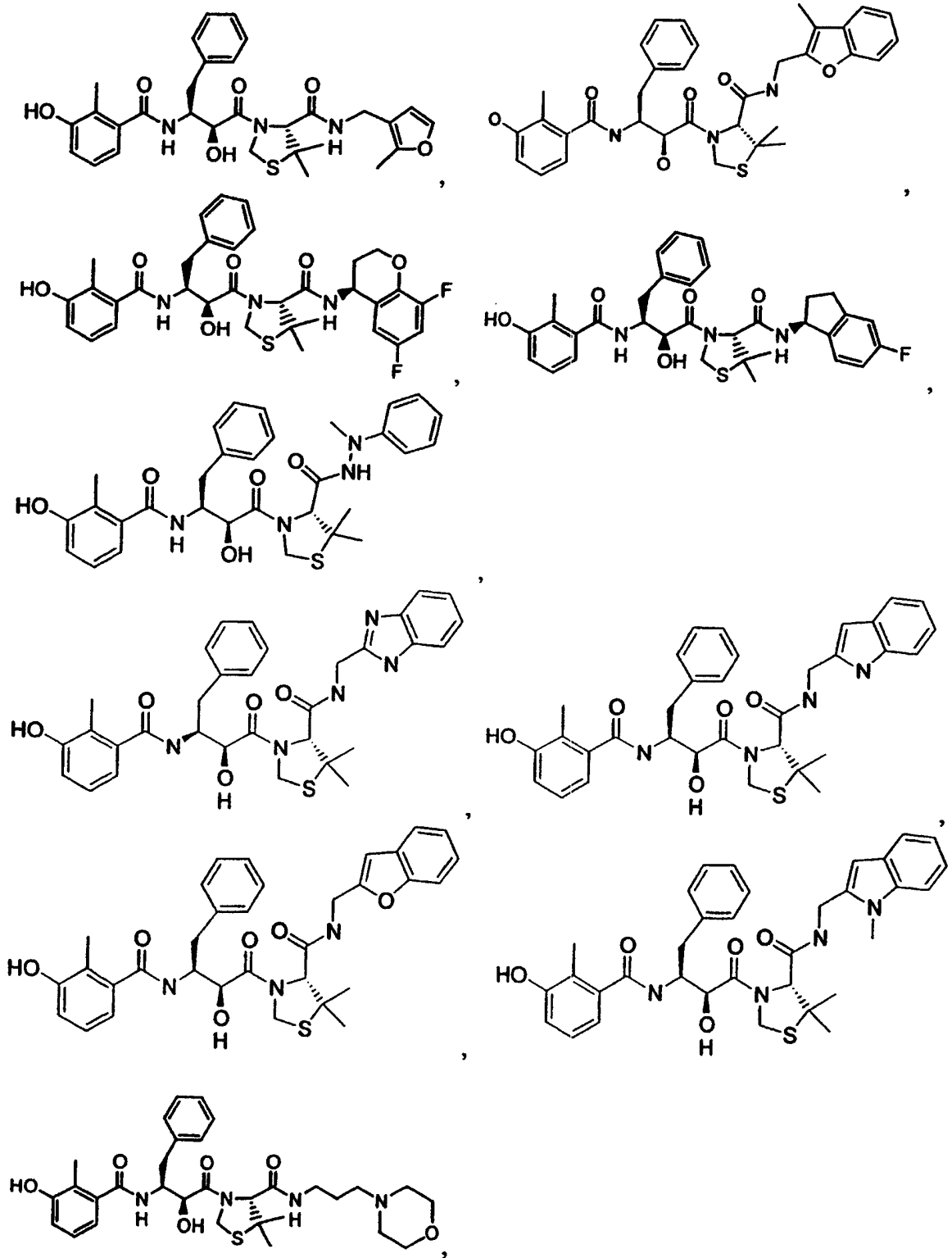


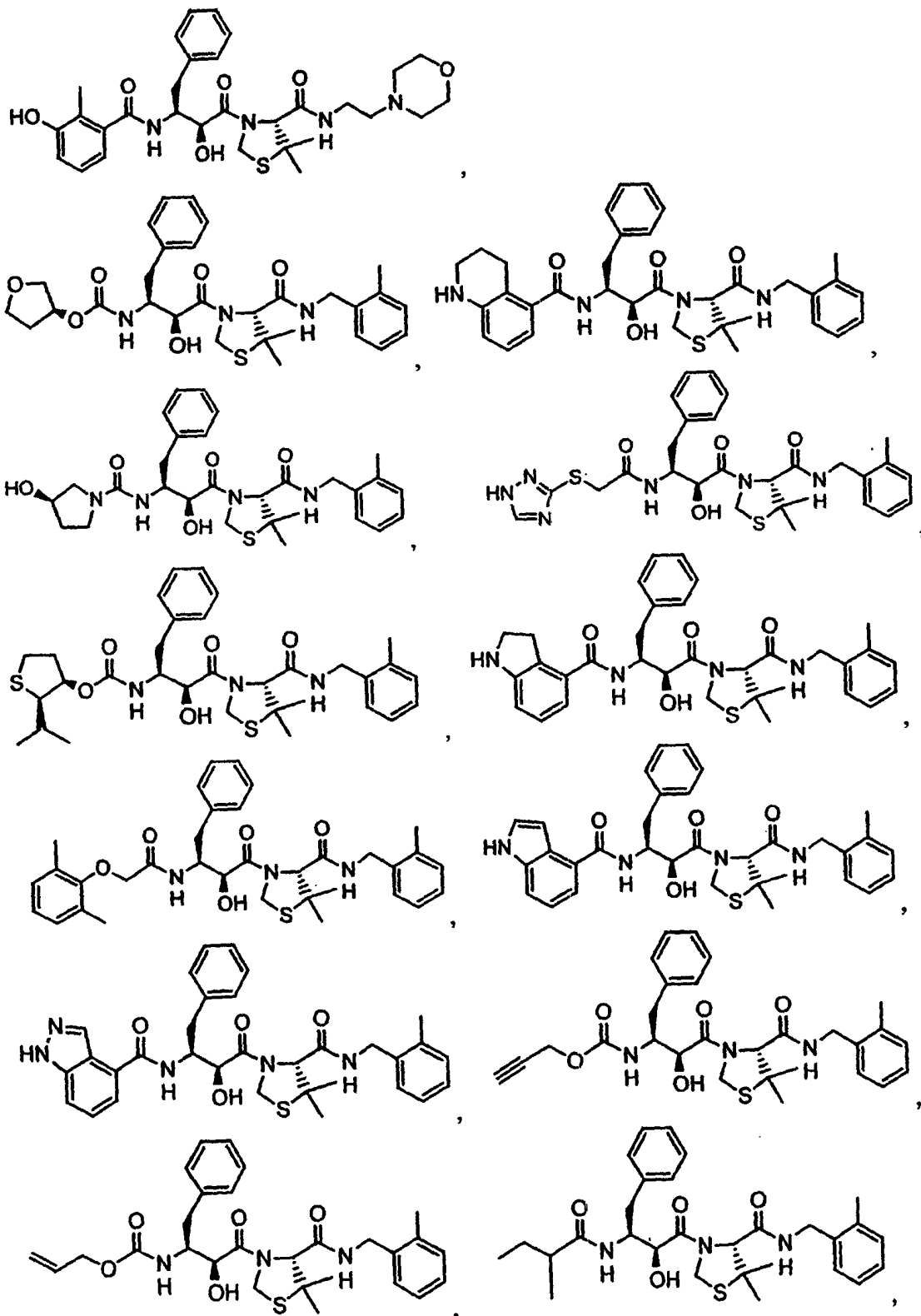


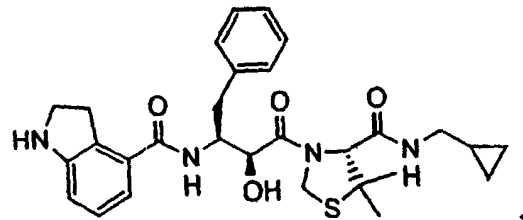
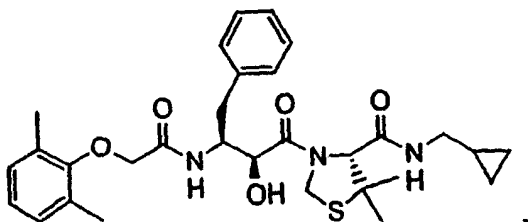
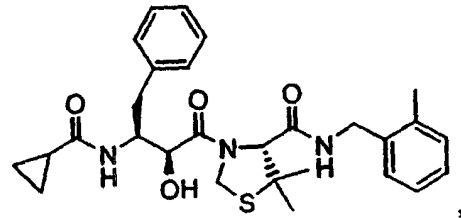
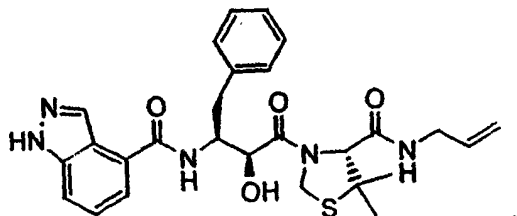
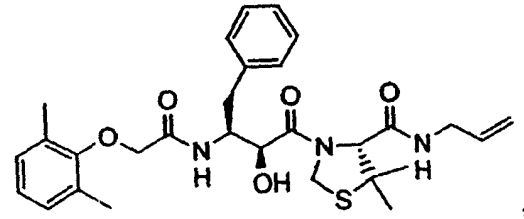
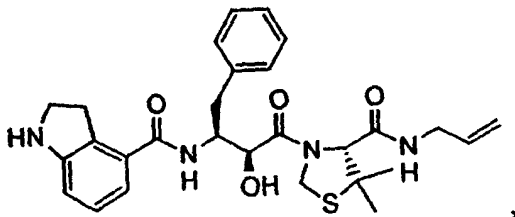
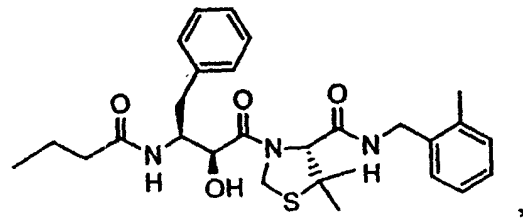
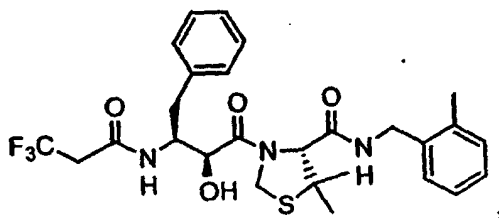
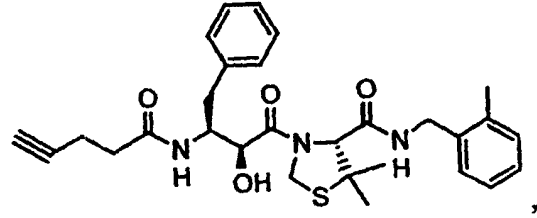
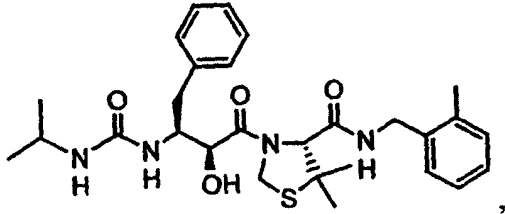
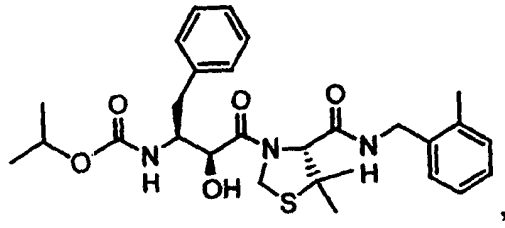
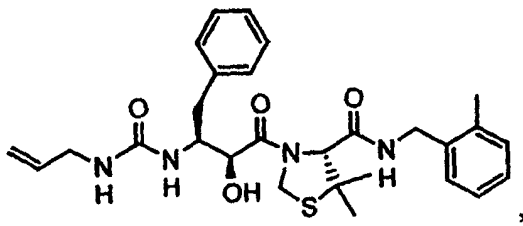


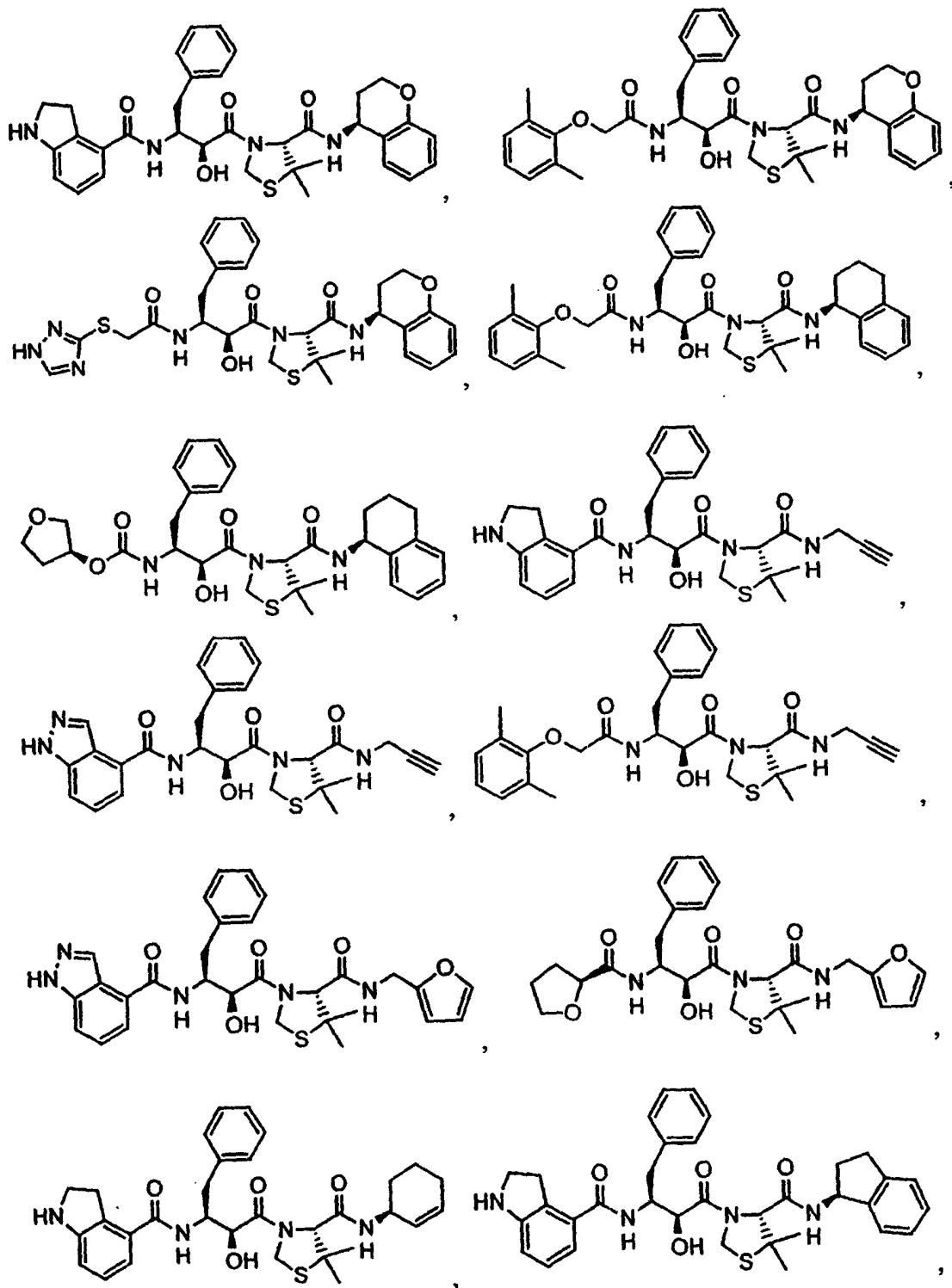


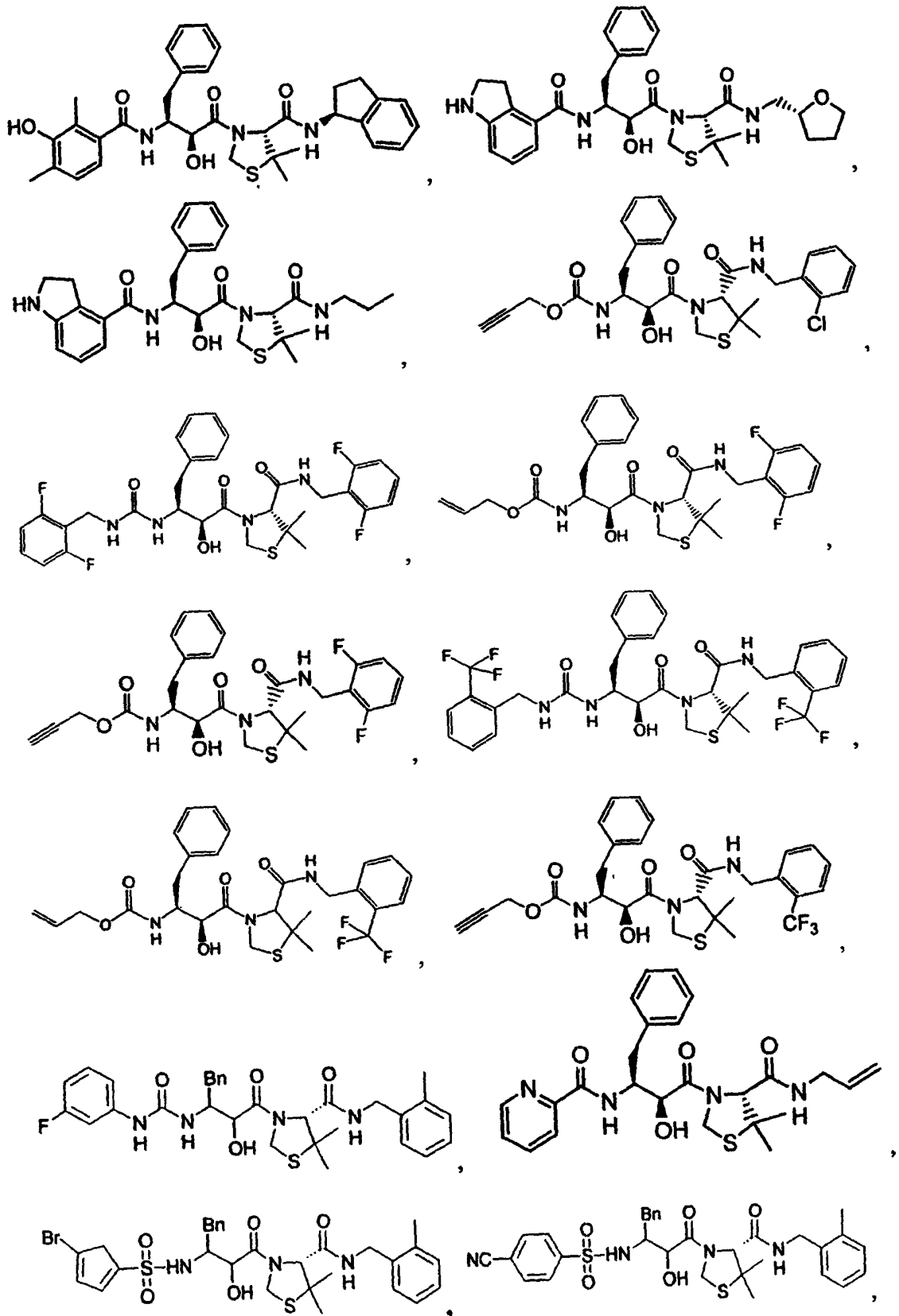


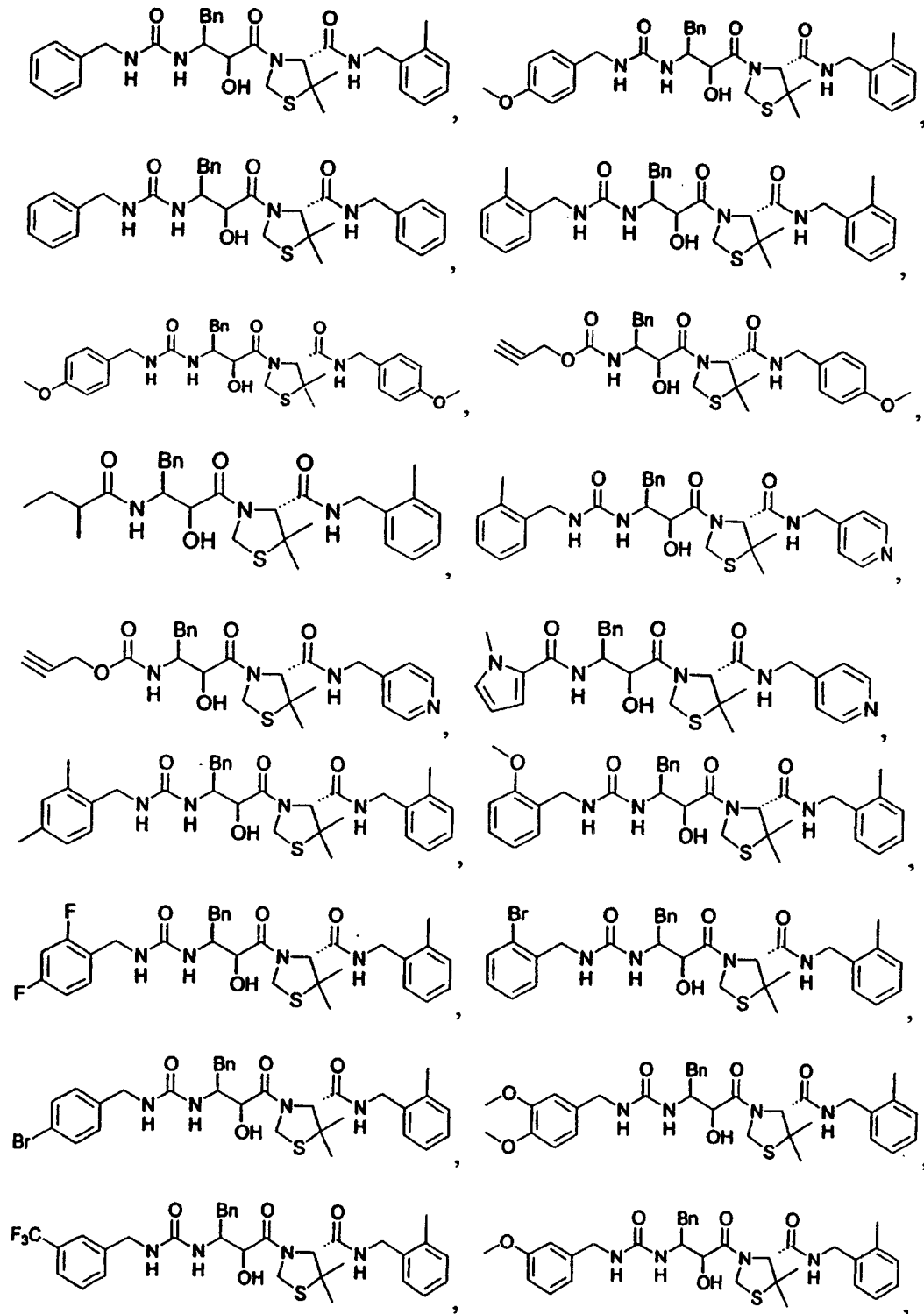


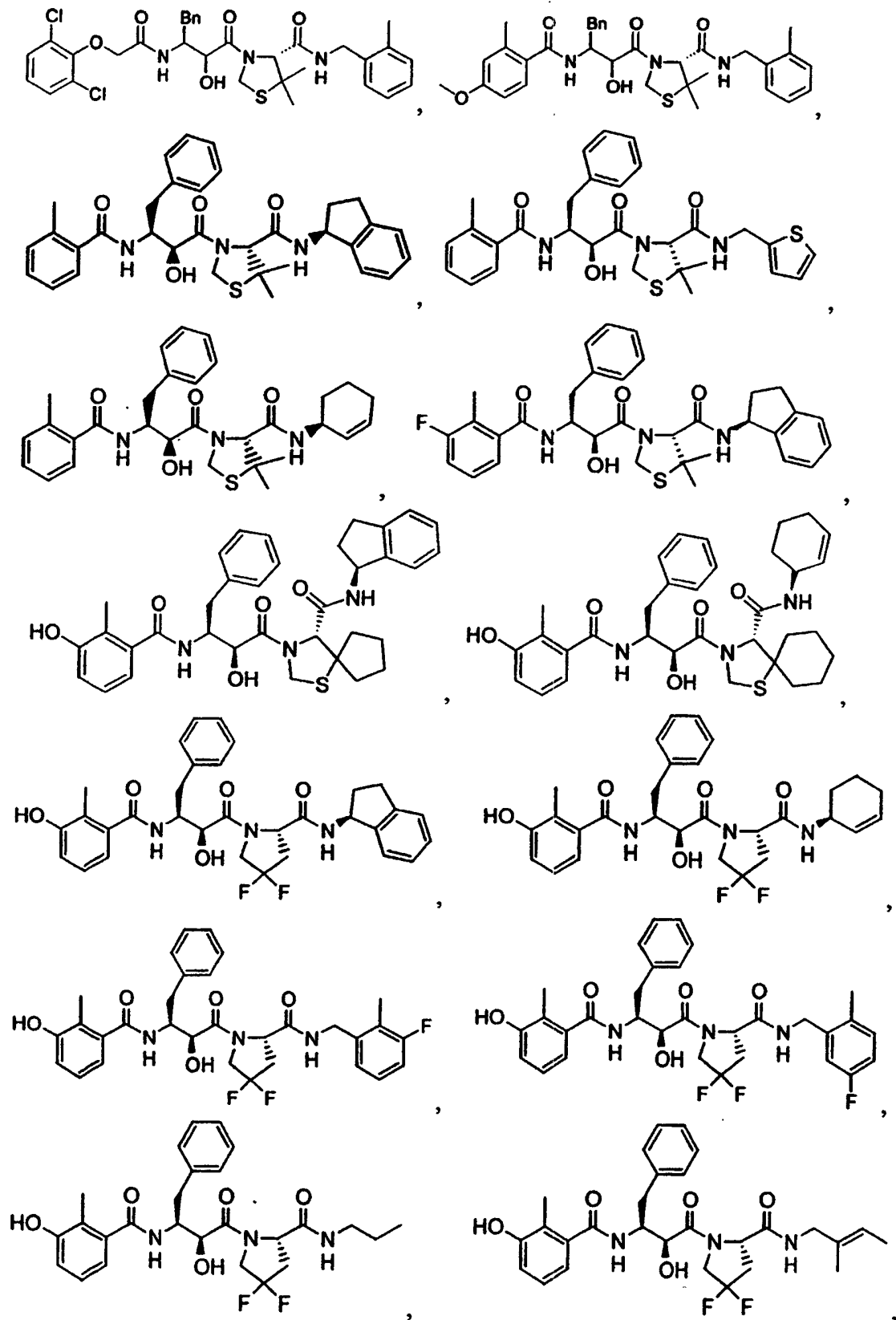


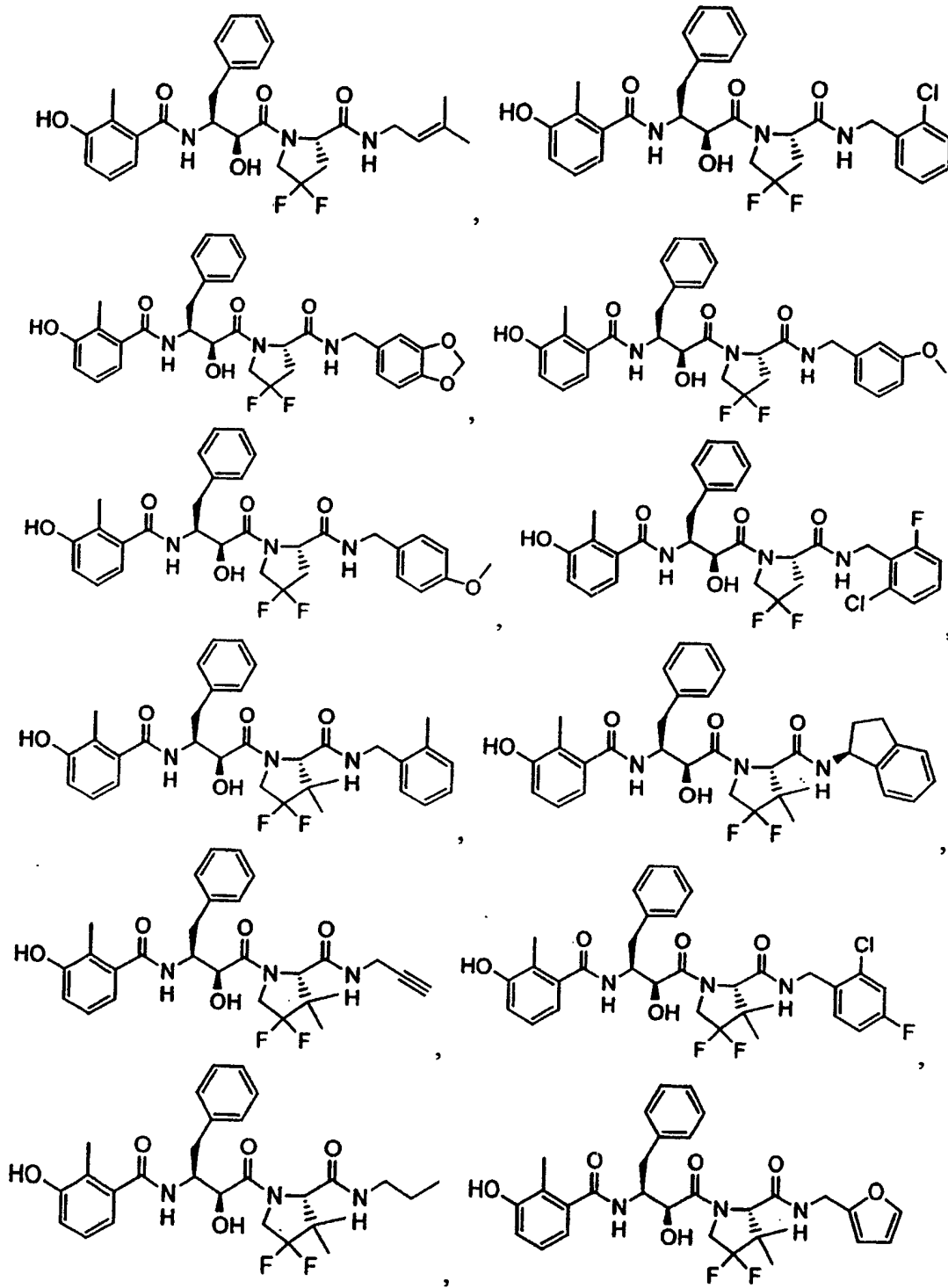


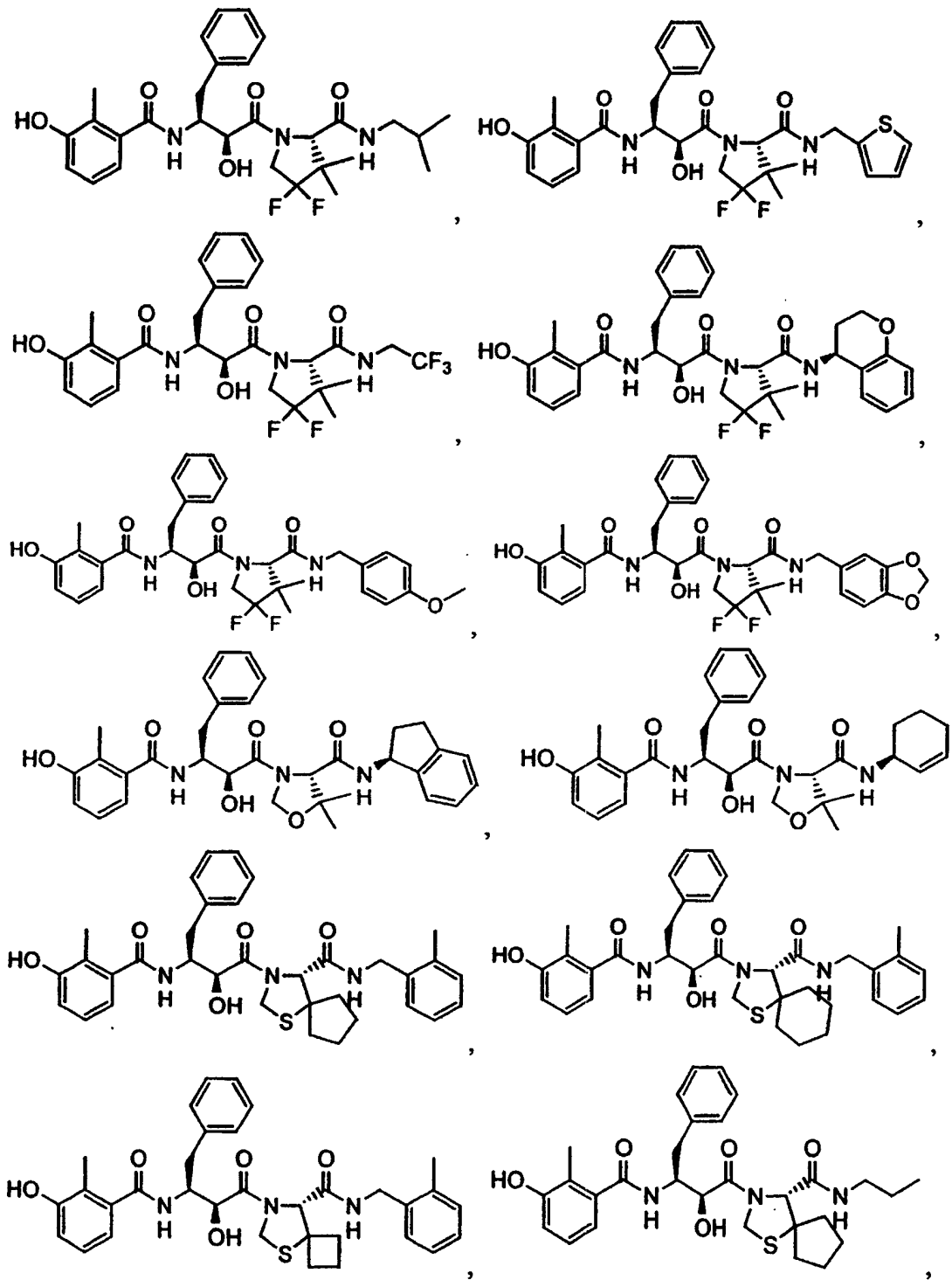


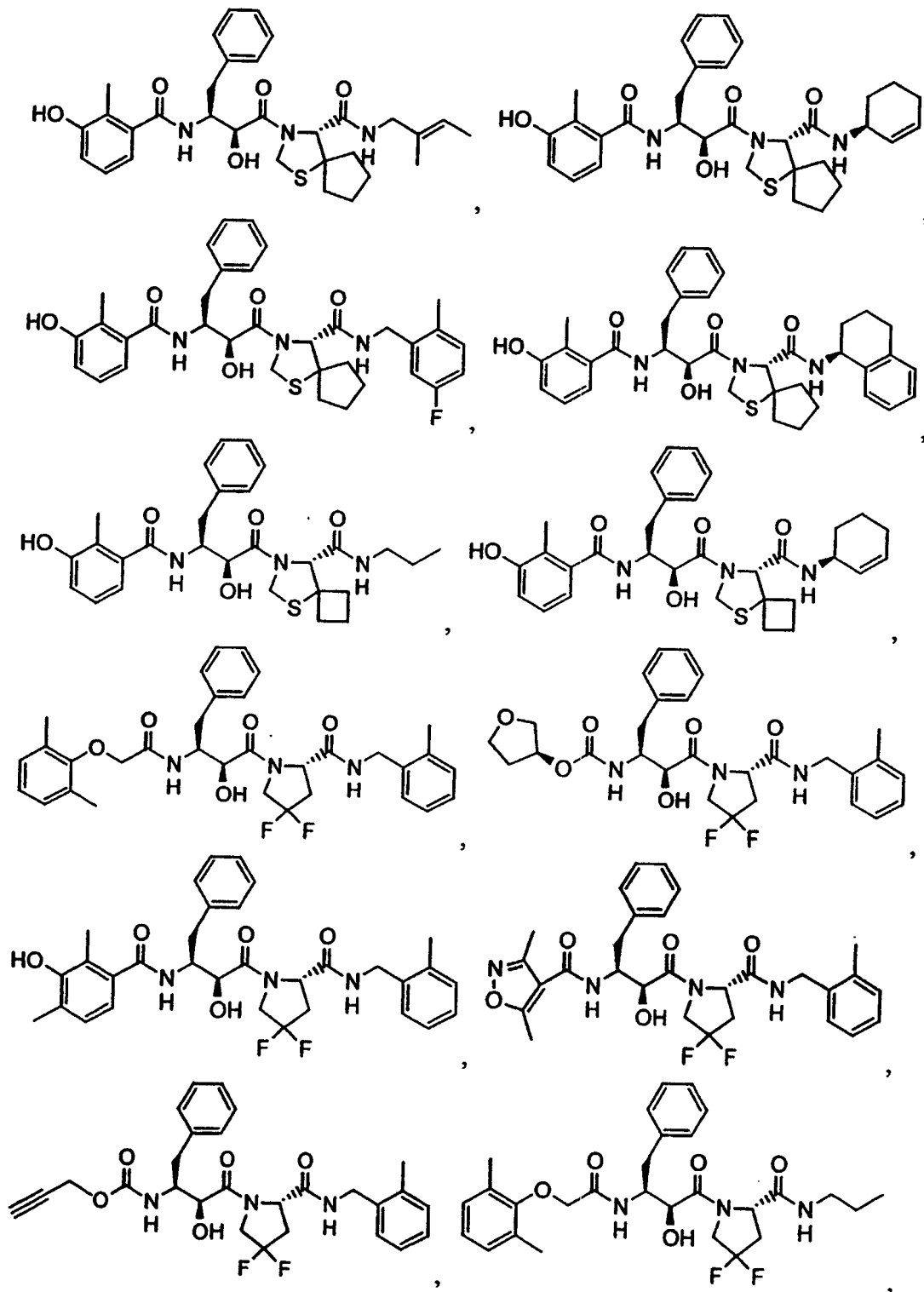


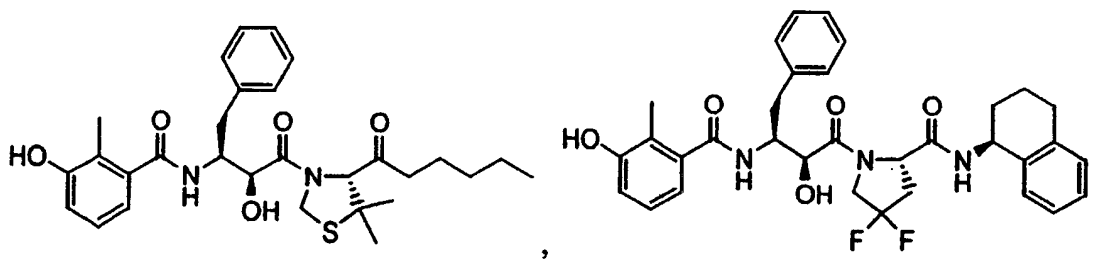
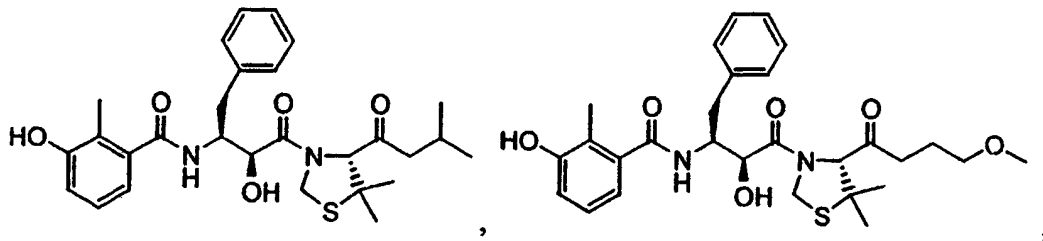
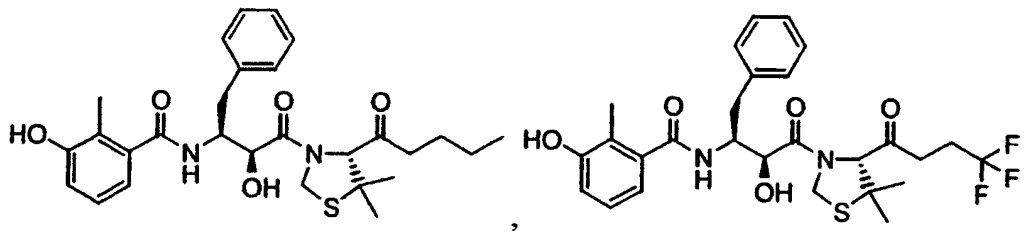
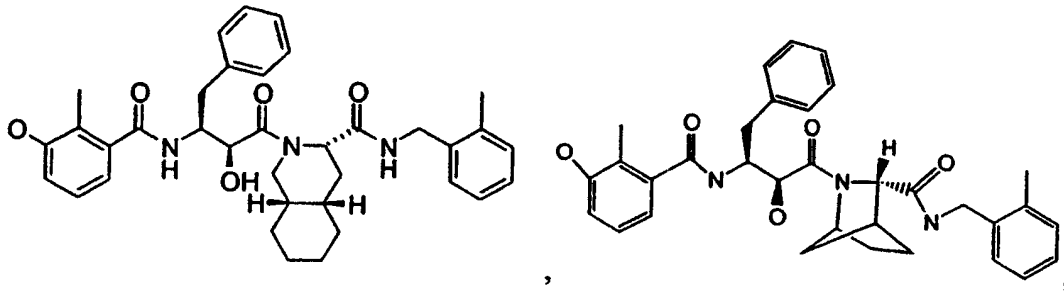
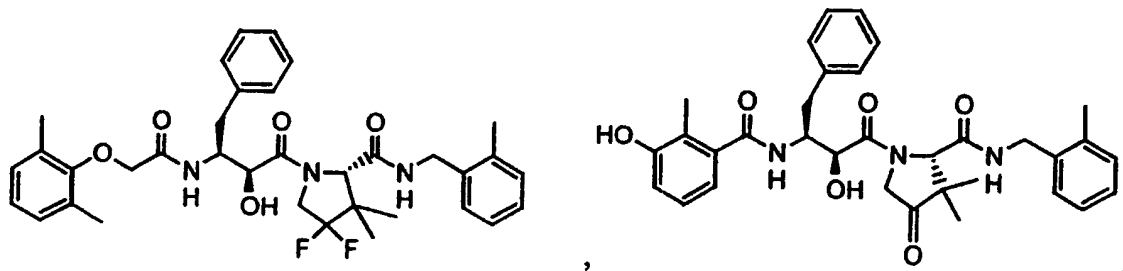


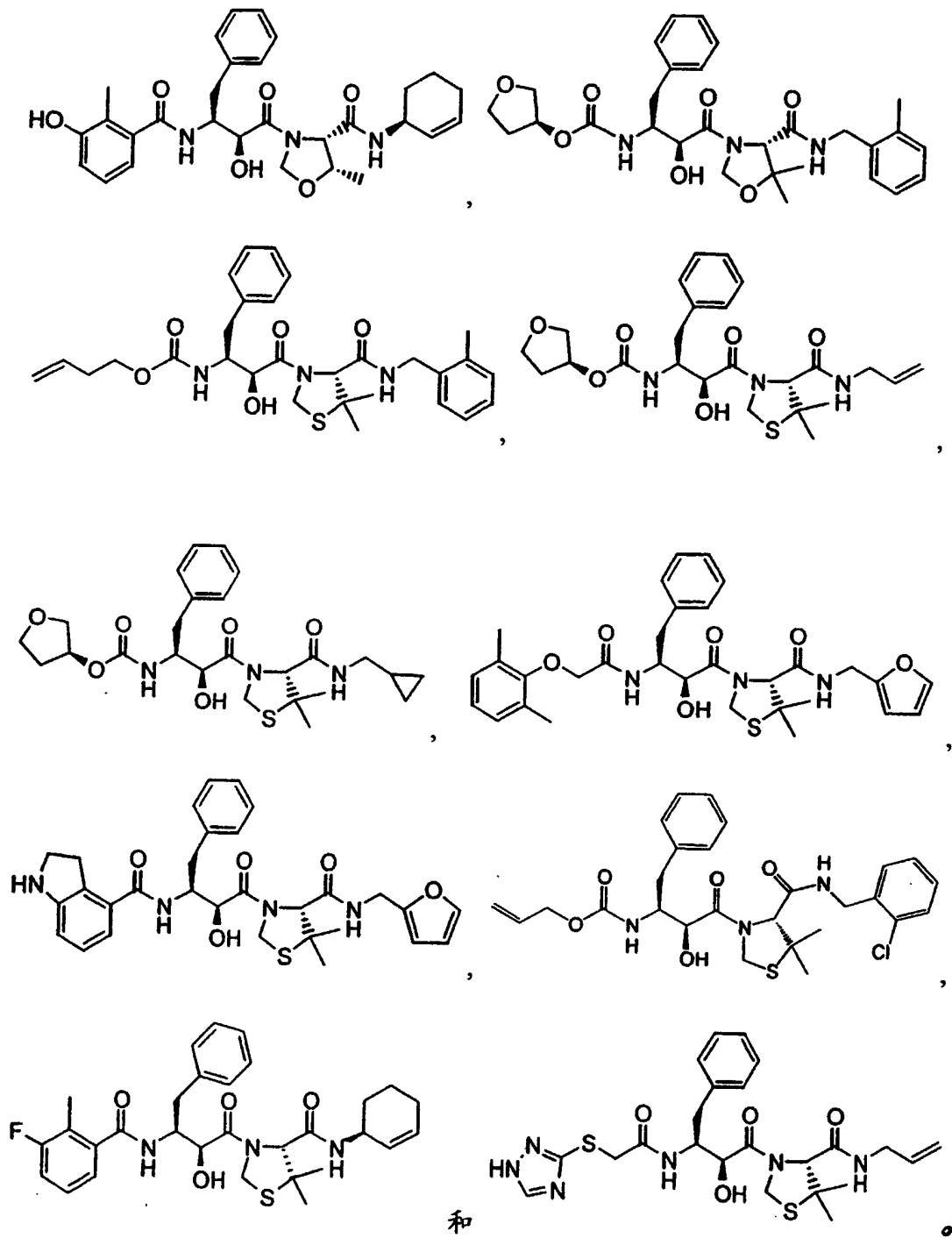












HIV 蛋白酶抑制剂、含有它们的组合物、 其药物应用及其合成原料

发明背景

发明领域

本发明涉及用作 HIV 蛋白酶抑制剂的新化合物并涉及这类化合物作为抗病毒药在治疗 HIV 感染的个体中的应用。本发明还涉及这些化合物的制备方法并涉及用于制备这些化合物的中间体。

相关背景技术

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)导致身体免疫系统逐步崩溃和中枢和外周神经系统进行性恶化。由于最初认识到 AIDS 是在上世纪 80 年代早期,所以 AIDS 迅速蔓延且目前在相对有限的人口区域内已经达到了流行性的比例。深入研究已经发现了起主要作用的病原体人 T-亲淋巴逆转录病毒 III(HTLV-111),目前更通常称作人免疫缺陷病毒或 HIV。

HIV 是称作逆转录病毒类中的成员。逆转录病毒基因组由通过逆转录转化成 DNA 的 RNA 组成。这种逆转录病毒 DNA 随后被稳定整合入宿主细胞染色体且使用宿主细胞的复制过程产生了新的逆转录病毒颗粒并促进了对其它细胞的感染。HIV 看起来对在身体免疫系统中起关键作用的人 T-4 淋巴细胞具有特定亲和性。HIV 对这些白细胞的感染耗尽了这种白细胞群。最终导致免疫系统不起作用且无法有效抵抗各种机会致病性疾病,其中诸如有卡氏肺囊虫性肺炎、卡波西肉瘤和淋巴系统癌症。

尽管尚不了解 HIV 病毒形成和起作用的确切机制,但是对这种病毒的鉴定已经在控制该病方面取得了一定的进展。例如已经发现药物叠氮胸苷(AZT)可有效抑制 HIV 病毒的逆转录病毒基因组的逆转录,

由此获得了对患有 AIDS 的患者的控制措施，尽管并非可以治愈该病。对可以治愈或至少是提供控制致命的 HIV 病毒的改善措施的药物进行了持续研究。

逆转录病毒复制的常见特征在于对多蛋白的翻译后加工。这种加工由病毒编码的 HIV 蛋白酶完成。这一过程产生了成熟多肽，它们随后有助于感染病毒的形成和起作用。如果这种分子加工被阻止，那么就会终止 HIV 的正常产生。因此，HIV 蛋白酶抑制剂可以起抗-HIV 病毒药的作用。

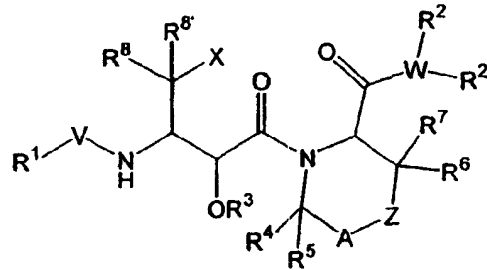
HIV 蛋白酶是来自 HIV 结构蛋白 pol 基因的翻译产物之一。这种逆转录病毒蛋白酶特异性裂解不连续位点上的其它结构多肽以释放新活化结构的蛋白和酶，由此使病毒体可复制。照此，用有效的化合物抑制 HIV 蛋白酶可以在 HIV-1 生命周期的早期阶段中预防感染的 T-淋巴细胞的原病毒整合并在其晚期阶段抑制病毒蛋白水解加工。另外，所述的蛋白酶抑制剂具有更易于得到、在病毒体内存活时间较长且毒性低于目前可得到的药物的优点，这可能是由于其对逆转录病毒蛋白酶的特异性所导致的。

相关 HIV 蛋白酶抑制剂描述在下列文献中：例如美国专利 US 5,962,640、美国专利 US 5,932,550、澳大利亚专利 AU 705193、加拿大专利申请 CA 2,179,935、欧洲专利申请 EP 0 751 145 和日本专利申请 JP 100867489。其它相关 HIV 蛋白酶抑制剂描述在 K. Yoshimura 等的《美国国家科学院学报》(Proct.Natl. Acad. Sci. USA), 96,8675-8680 (1999) 和 T. Mimoto 等的《药物化学杂志》(J. Med.Chem.), 42,1789-1802 (1999)。

正在进行的用抑制 HIV 蛋白酶的化合物对 HIV-感染的个体的治疗已经使含有耐这些化合物抑制作用的蛋白酶的突变体病毒产生。因此，为达到有效的目的，新 HIV 蛋白酶抑制剂不仅必须对野生型 HIV 株有效、而且还必须表现出对新出现的耐商购蛋白酶抑制剂的突变株有效。因此，对靶向 HIV 野生型和突变株中的 HIV 蛋白酶的新抑制剂存在持续的需求。

发明概述

本发明涉及用于抑制 HIV-蛋白酶活性的通式 I 的化合物:



I

其中:

R^1 是脂族基(aliphatic)、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团: OR^1 、 SR^1 、 NHR^1 、 $N(R^1)R^{1'}$ 或 $C(O)R^1$, 其中 R^1 是脂族基、碳环基或杂环基, 且 $R^{1'}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基或 R^1 和 $R^{1'}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环;

V 是 $C=O$ 、 $C=S$ 或 SO_2 ;

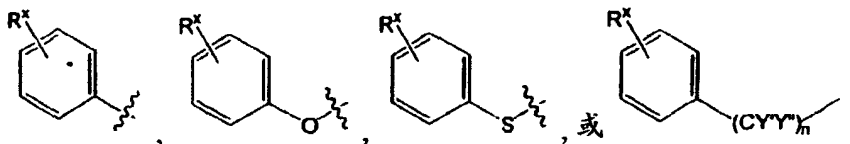
R^2 脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基、杂环-脂族基或 $N(R^{2a})R^{2b}$, 其中 R^{2a} 是脂族基、碳环基或杂环基且 R^{2b} 是 H 或 C_1-C_6 脂族基;

W 是 N、O、C 或 CH;

当 W 是 N、C 或 CH 时, R^2 是 H 或 C_1-C_6 脂族基或 R^2 和 R^2 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代和取代的碳环或杂环;

当 W 是 O 时, R^2 不存在;

X 是:



其中 Y' 和 Y'' 彼此独立地选自 H、卤素或 C₁-C₆ 脂族基;

n 是 0, 1 或 2;

R^x 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代基独立地选自 C₁-C₆ 烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、C₁-C₆ 卤代烷基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基, 亚烷二氧基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、C₁-C₆ 烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二-C₁-C₆-烷氨基硫代羰基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、C₁-C₆ 烷基亚磺酰基(sulfenyl)、C₁-C₆ 烷基羰基氨基、C₁-C₆ 烷基硫代羰基氨基、C₁-C₆ 烷基磺酰氧基、C₁-C₆ 烷基磺酰氨基、巯基和 C₁-C₆ 烷硫基;

R⁸ 和 R^{8'} 彼此独立为 H、卤素或 C₁-C₄ 脂族基;

A 是 CH₂、CH(R^A) 或不存在;

Z 是 S、O、SO、SO₂、CH₂、CHF、CF₂、CH(OH)、CH(O-R^Z)、CH(N-R^ZR^{Z'})、CH(S-R^Z)、C(=O) 或 CH(R^Z), 其中 R^Z 是 C₁-C₆ 脂族基或碳环基或杂环基且 R^{Z'} 是 H 或 C₁-C₆ 脂族基;

或 R^A 和 R^Z 与 A 和 Z 一起连接成未被取代和取代的 5 或 6 元碳环或杂环;

R³ 是 H 或 C₁-C₆ 脂族基;

R⁴ 和 R⁵ 独立地选自 H、卤素、C₁-C₆ 脂族基或具有通式 C(O)R^{4'} 的基团, 其中 R^{4'} 是脂族基、碳环基或杂环基;

或 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的原子一起连接成未被取代或取代的碳环;

或 R⁴ 和 R⁶ 或 R⁷ 与它们所连接的原子一起形成未被取代或取代的碳环;

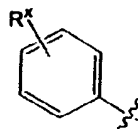
R⁶ 和 R⁷ 独立地选自 H、卤素或 C₁-C₆ 脂族基;

或 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的原子一起形成未被取代或取代的碳环基或杂环基;

其中任意所述的脂族基是饱和、部分饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 且

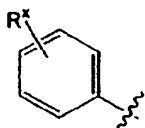
其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；这些碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环；

条件是当 A 不存在时； R^2 不是脂族基、苯基或苯基-取代的脂族基；Z 是 S、SO、SO₂、CHF、O 或 CH₂；V 是 C=O；W 是 N； $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^8 和 $R^{8'}$ 是 H； R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是 H 或 C₁-C₆ 烷基；X 是



；其中， R^X 是 H；并且 R^1 是取代或未被取代的 5 或 6 元单环碳环基或杂环基；

或条件是当 R^1 是取代或未被取代的苯氧基亚甲基或喹啉基亚甲基羰基氨基亚甲基时， R^2 不是叔丁基；A 不存在；Z 是 S；V 是 C=O；W 是 N； $R^{2'}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 和 $R^{8'}$ 是 H； R^6 和 R^7 是 H、甲基、乙基或丙基；且 X 是



，其中 R^X 是 H 或甲氧基。

本发明涉及下列抑制由人免疫缺陷病毒(HIV)1 型(HIV-1)或 2 型(HIV-2)及其突变株编码的蛋白酶的通式 I 化合物及其前体药物、药物活性代谢物及其药物上可接受的盐和药物上可接受的溶剂合物。这些化合物用于治疗由 HIV 导致的感染并治疗获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。本发明的化合物、其药物上可接受的盐和药物组合物可以单独使用或与其它抗病毒药、免疫调节剂、抗生素或疫苗联用。还可以按照常规技术通过衍生将本发明的化合物转化成前体药物。本发明公开了 AIDS 的治疗方法、HIV 感染的治疗方法和抑制 HIV 蛋白酶的方法。


发明详述和优选实施方案

在本发明的化合物中，所述的脂族基任选被一个或多个合适的取代基取代，这些取代基选自芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、硝基、

氨基、氰基、卤素、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、芳氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、杂芳氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基、芳基羰基氧基、芳氧基羰基、环烷基羰基、环烷基羰基氧基、环烷基氧基羰基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氧基、杂芳氧基羰基、杂环烷基羰基、杂环烷基羰基氧基、杂环烷氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、酮基(氧)、硫代酮基、磺基、烷氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环烷基氨基、杂芳基氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、杂芳基氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、环烷基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、杂环烷基氨基硫代羰基、杂芳基氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、环烷基硫代羰基氨基、芳基硫代羰基氨基、杂环烷基硫代羰基氨基、杂芳基硫代羰基氨基、烷基磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、巯基、烷硫基、卤代烷硫基、芳硫基、杂芳硫基，其中上述取代基上存在的任意烷基、亚烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基部分可以进一步被取代。任意上述取代基上的烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分可以任选被烷基(除外烷基)、卤代烷基、芳基、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基或芳硫基中的一个或多个取代。

在本发明的化合物中，取代的碳环基或杂环基可以任选被下列取代基中的一个或多个取代：烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、杂芳基、硝基、氨基、氰基、卤素、羟基、烷氧基、链烯氧基、炔基氧基、亚烷二氧基、芳氧基、环烷氧基、环烯基氧基、杂环烷氧基、杂环烯基氧基、杂芳氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基、芳基羰基氧基、芳氧基羰基、环烷基羰基、环烷基羰基氧基、环烷基氧基羰基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氧基、杂芳氧基羰基、杂环烷基羰基、杂环烷基羰基氧基、杂

环烷氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、酮基(氧)、硫代酮基、磺基、烷氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环烷基氨基、杂芳基氨基、二烷基氨基、烷氨基羰基、环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、杂芳基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氨基硫代羰基、环烷基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、杂环烷基氨基硫代羰基、杂芳基氨基硫代羰基、二烷基氨基硫代羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、环烷基硫代羰基氨基、芳基硫代羰基氨基、杂环烷基硫代羰基氨基、杂芳基硫代羰基氨基、烷基磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、巯基、烷硫基、卤代烷硫基、芳硫基、杂芳硫基,其中上述取代基上存在的任意烷基、亚烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基部分可以进一步被取代。优选的"合适的取代基"包括烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、卤素、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、芳氧基、环烷氧基、杂芳氧基、烷硫基、卤代烷硫基和羧基。任意上述取代基上的烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分可以任选被下列取代基中的一个或多个取代:烷基、卤代烷基、硝基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、巯基、烷硫基。

按照本领域中所用的规定,本文结构通式中所用的  描

述的是属于所述部分或取代基与核结构或主链结构连接位置的键。

本文所用的术语"脂族基"代表含有1-10个碳原子的可以未被取代或被下述取代基中的一个或多个取代的饱和或不饱和直链或支链烃。术语"脂族基"用以包括烷基、链烯基和炔基。

本文所用的术语"烷基"代表含有1-10个碳原子的可以未被取代或被下述取代基中的一个或多个取代的直链或支链饱和或不饱和烃。典型的烷基取代基包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。术语"低级烷基"指的是含有1-6个碳原子

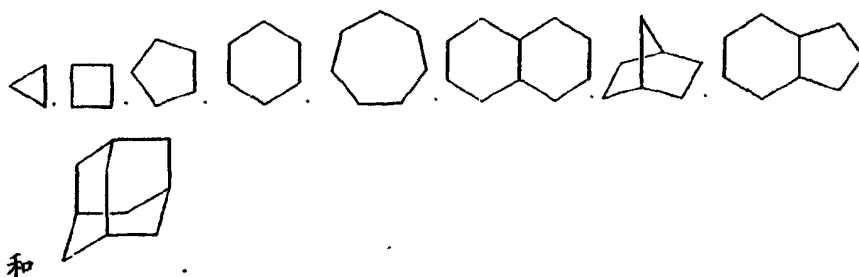
的烷基。

术语"链烯基"代表含有一个或多个碳-碳双键并含有 2-10 个碳原子的可以未被取代或被下述取代基中的一个或多个取代的直链或支链烃。典型的链烯基取代基包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、烯丙基、戊烯基等。

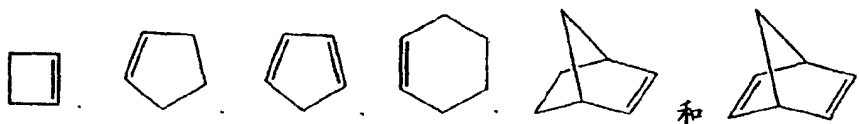
术语"炔基"代表含有一个或多个碳-碳三键并含有 2-10 个碳原子的可以未被取代或被下述取代基中的一个或多个取代的直链或支链烃。炔基部分还可以含有一个或多个碳-碳双键。典型的炔基取代基包括但不限于乙炔基、丁炔基、丙炔基(炔丙基)、异丙炔基、戊炔基、己炔基等。

术语"碳环基"代表含有 3-14 个碳原子的可以未被取代或被一个或多个本文下述取代基中的一个或多个取代的饱和、部分饱和或完全不饱和的(芳香)环烃基。术语"碳环基"用以包括单环、二环或三环饱和、部分饱和或完全不饱和的烃基;例如环烷基、环烯基和芳基。术语"碳环基"还用以包括含有饱和、部分饱和或完全不饱和(芳香)环部分的任意组合的二环和三环烃基。部分饱和的碳环例如包括二氢芳烃类(例如 2,3-二氢茛基)或四氢芳烃类(例如四氢化萘),其中任意一个或多个饱和位置可以位于所述碳环的任意环部分上。此外,可以理解的是任意二环或三环碳环与任意其它取代基或可变基团之间的连接可以在所述碳环的任意适宜位置上进行。术语"碳环-脂族基"基团用于包括含有碳环取代基的脂族基(例如苯基甲基-(苄基)、苯基乙基-、环丙基甲基-等),其中所述的碳环部分及其脂族基部分可以独立地被一个或多个合适的取代基取代。

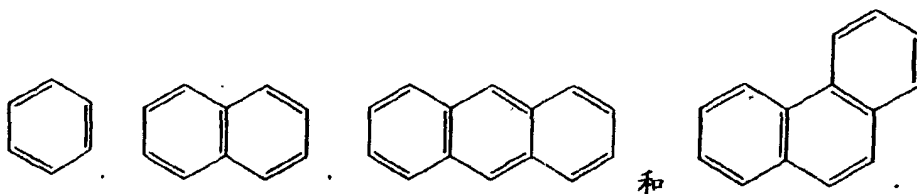
"环烷基"代表包括含有 3-14 个碳原子的可以未被取代或被一个或多个下述取代基取代的非芳香单环、二环或三环烃的基团。典型的环烷基包括含有 3-8 个碳原子的单环,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。环烷基的解释性实例包括如下:



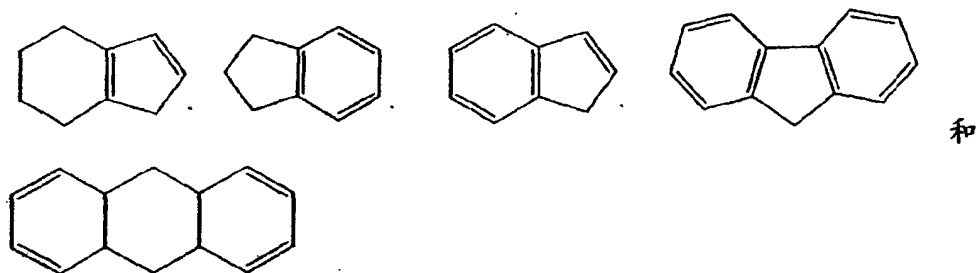
"环烯基"代表包括含有4-14个碳原子的可以未被取代或被一个或多个下述取代基取代的非芳香单环、二环或三环烃且含有至少一个碳-碳双键。典型的单环环烯基包括含有4-8个、优选5-6个碳原子的基团，诸如环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环庚烯基等。环烯基的解释性实例包括如下：



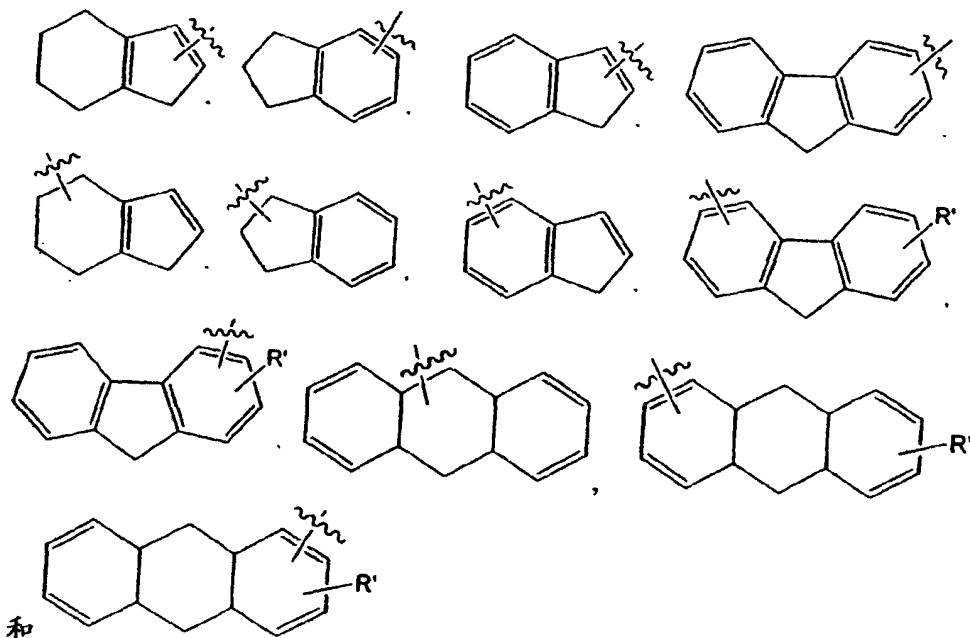
"芳基"代表包括含有6-18个碳原子的可以未被取代或被一个或多个下述取代基取代的芳香一价单环、二环或三环基的基团。芳基的解释性实例包括如下：



术语"碳环基"还包括可以未被取代或被一个或多个下述取代基取代的混合二环和三环环烷基/环烯基/芳基。这类混合的二环和三环基团的解释性实例包括如下：



可以理解的是本文所述的任意二环或三环碳环或杂环基团的连接或取代可以在任意环上的适宜位置上进行。这类混合二环和三环碳环基上连接的解释性实例包括如下：

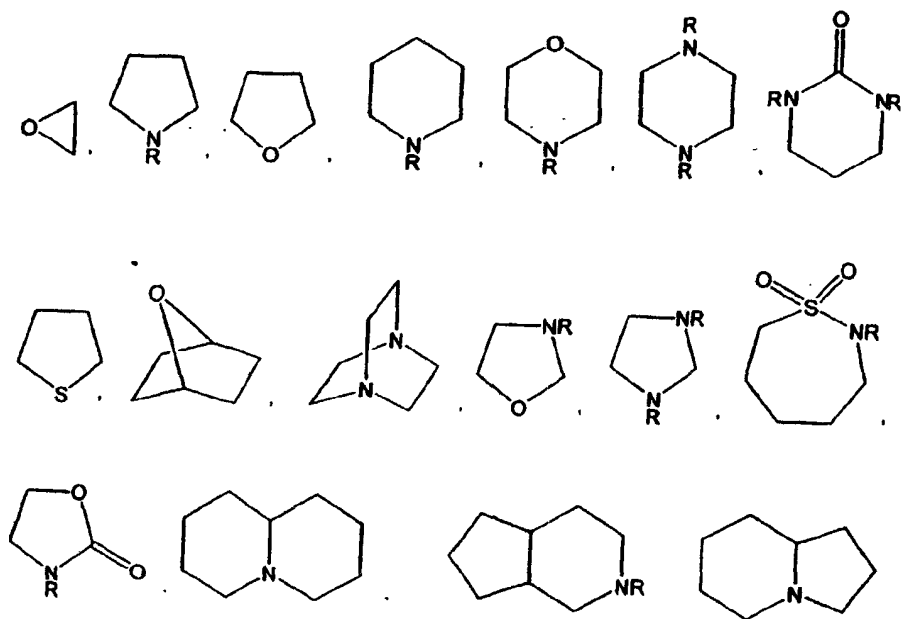


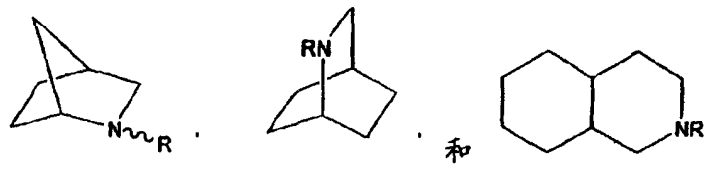
其中 R' 是任意合适的取代基。


术语"杂环基"代表含有 3-18 个碳原子的包括 1-5 个选自氮、氧和硫的可以未被取代或被一个或多个本文下述的取代基取代的饱和、部分饱和或完全不饱和的(芳香)环状基团。术语"杂环基"用于包括单环、二环和三环饱和、部分饱和或完全不饱和的含杂原子的环状基团；例如杂环烷基、杂环烯基和杂芳基。术语"杂环基"还用于包括含有饱和、部分饱和或完全不饱和的(芳香)环部分的任意组合的二环

和三环基团。部分饱和的杂环例如包括二氢杂芳烃类(例如二氢吡啶)或四氢杂芳烃类(例如四氢喹啉), 其中任意一个或多个饱和位置可以位于所述杂环的任意环部分上。此外, 可以理解的是任意二环或三环杂环基与任意其它取代基或可变基团之间的连接可以在所述杂环的任意合适位置上进行(即没有限制取代基或可变基团必须与二环或三环杂环基的含杂原子的部分连接)。术语"杂环-脂族"基团用于包括含有杂环取代基的脂族基, 例如吡啶基甲基-、噻唑基甲基-、四氢呋喃基甲基-等), 其中所述的杂环部分及其脂族部分可以独立地被一个或多个合适的取代基取代。

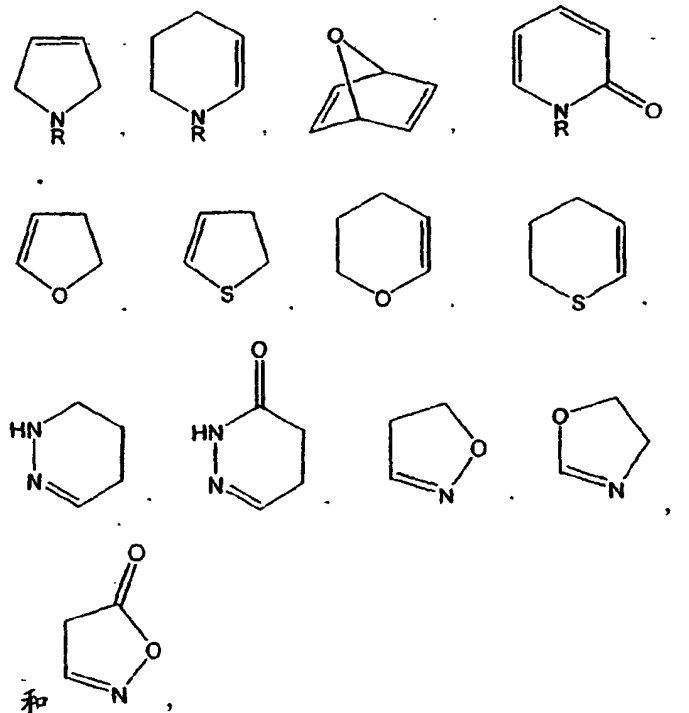
"杂环烷基"代表含有 3-18 个环原子的包括 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子的且可以未被取代或被一个或多个下述取代基取代的饱和一价单环、二环或三环基团。杂环烷基的解释性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢-2H-1,4-噻嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,3-二氧戊环基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧杂硫杂环戊烷基(1,3-oxathiolanyl)、1,3-氧硫杂环己烷基、1,3-二噻烷基、氮杂二环[3.2.1]辛基、氮杂二环[3.3.1]壬基、氮杂二环[4.3.0]壬基、氧杂二环[2.2.1]庚基 1,5,9-三氮杂环十二基等。杂环烷基的解释性实例包括如下:





其中 R 是 H、烷基、羟基或代表通式 I 的化合物且如  所述的键代表与二环部分的表面连接(即环内桥接或环外连接)。

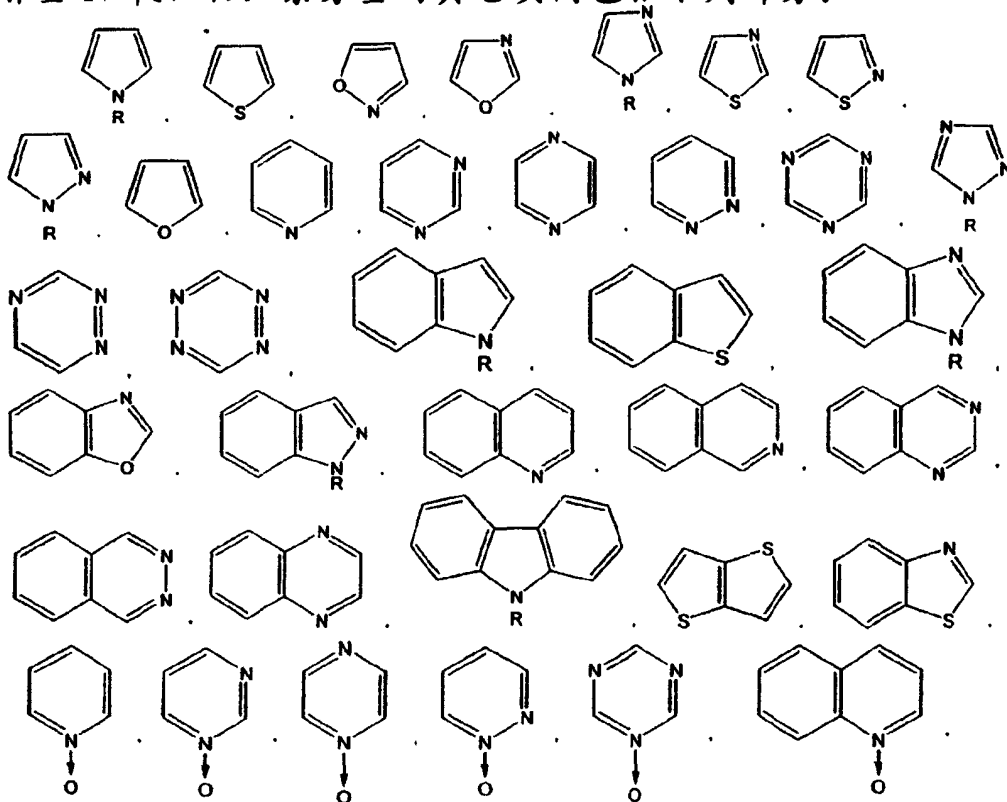
本文所用的术语"杂环烯基"代表含有 4-18 个环原子的可以包括 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子的且可以未被取代或被一个或多个下述取代基取代并含有含有至少一个碳-碳或碳-杂原子双键的非芳香一价单环、二环或三环基团。典型的单环杂环烯基包括含有 4-8 个、优选 5-6 个环原子的基团。杂环烯基的解释性实例包括但不限于二氢咪喃基、二氢吡喃基、异噁唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基等。杂环烯基的解释性实例包括如下：

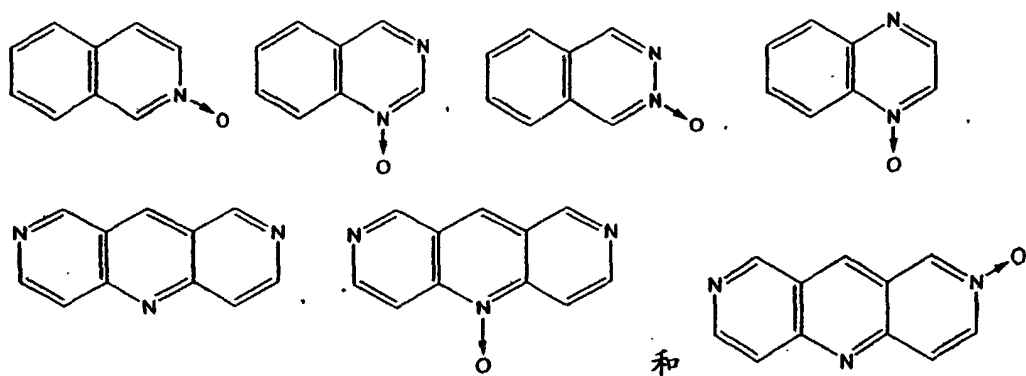


其中 R 是 H、烷基、羟基或代表通式 I 的化合物。

"杂芳基"代表含有 5-18 个环原子的包括 1-5 个选自氮、氧和

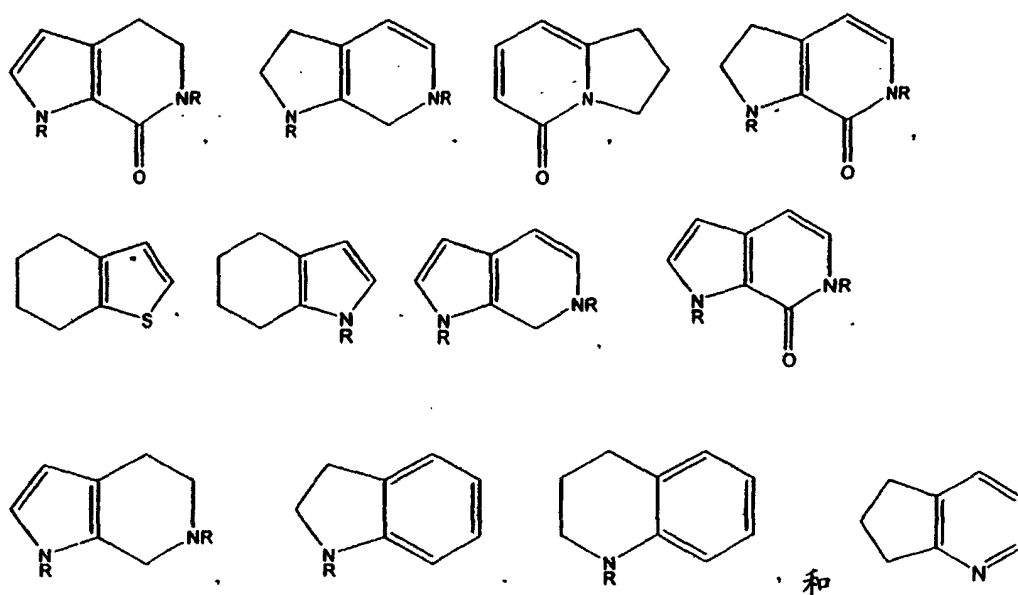
硫的杂原子的可以未被取代或被一个或多个下述取代基取代的芳香一价单环、二环或三环基团。本文所用的术语"杂芳基"还用于包括本文所述的含氮的杂芳基的 N-氧化物衍生物(或多 N-氧化物衍生物,条件是所述的杂芳基含有一个以上的氮以便可以形成一种以上 N-氧化物衍生物)。杂芳基的解释性实例包括但不限于噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、异噻唑基、呋咱基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻萘基、异苯并呋喃基、色烯基、咕吨基、吩噻嗪基、二氢吲哚基、异吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基 (quinoxaliny)、喹唑啉 (quinoxaliny)、苯并噻唑基、苯并咪唑基、四氢喹啉基、噌啉基、蝶啶基、吡啶基、 β -吡啶基、菲啶基、吡啶基、吡啶基、菲咯啉基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻嗪基和吩噻嗪基。杂芳基的 N-氧化物衍生物的解释性实例包括但不限于吡啶 N-氧化物、吡嗪基 N-氧化物、嘧啶基 N-氧化物、哒嗪基 N-氧化物、三嗪基 N-氧化物、异喹啉基 N-氧化物和喹啉基 N-氧化物。杂芳基的其它实例包括下列部分:



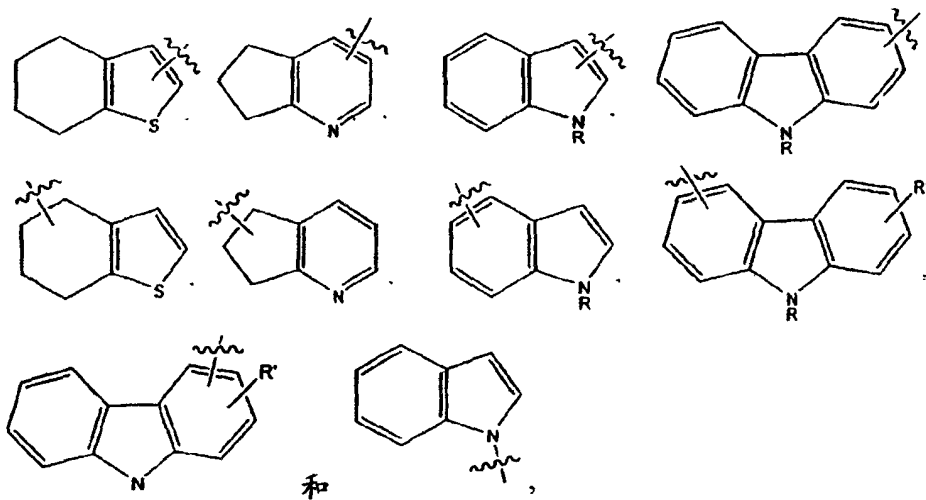


其中 R 是 H、烷基、羟基或代表通式 I 的化合物。

术语"杂环基"还包括可以未被取代或被一个或多个下述取代基取代的混合二环-和三环-杂环烷基/杂环烯基/杂芳基基团。这类混合的二环-和三环-杂环基的解释性实例包括如下:



这类混合二环-和三环-杂环基上的连接的解释性实例包括如下:



其中 R' 是任意合适的取代基。

除非另有说明, 可以存在于本文所述的脂族基、碳环基、杂环基、烷基、链烯基、炔基、芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基或杂芳基上的典型"合适的取代基"包括烷基(除外烷基)、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、硝基、氨基、氰基、卤素、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、芳氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、杂芳氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基、芳基羰基氧基、芳氧基羰基、环烷基羰基、环烷基羰基氧基、环烷基氧基羰基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氧基、杂芳氧基羰基、杂环烷基羰基、杂环烷基羰基氧基、杂环烷氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、酮基(氧)、硫代酮基、磺基、烷氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环烷基氨基、杂芳基氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、杂芳基氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、环烷基氨基硫代羰基、芳基氨基硫代羰基、杂环烷基氨基硫代羰基、杂芳基氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环烷基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、环烷基硫代羰基氨基、芳基硫代羰基氨基、杂环烷基硫代羰基氨基、

杂芳基硫代羰基氨基、烷基磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基，其中上述取代基上存在的任意烷基、亚烷基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基部分可以进一步被取代。上述任意取代基上的烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基部分可以如下被烷基（除外烷基）、卤代烷基、芳基、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基或芳硫基中的一个或多个取代。

如果所述的取代基自身与本发明的合成方法不相容，那么可以用对这些方法中所用反应条件稳定的适宜保护基保护所述的取代基。可以在该方法的反应顺序中的任意合适点除去保护基而生成所需的中间体或靶化合物。合适的保护基和使用这类合适的保护基的保护和脱保护不同取代基的方法对本领域技术人员而言是众所周知的；其实例可以在 T. Greene 和 P. Wuts 的《化学合成中的保护基》(Protecting Groups in Chemical Synthesis)(第3版), John Wiley & Sons, NY (1999) 中找到，将该文献的全部内容引入本文作为参考。在某些情况中，可以对取代基进行具体选择以便在本发明方法中所用的反应条件下反应。在这些情况中，所述的反应条件可以将选择的取代基转化成用于本发明方法的中间体化合物或是靶化合物上所需取代基的另一种取代基。

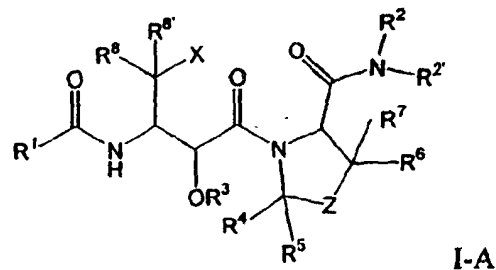
在本发明的化合物中， R^2 和 $R^{2'}$ 独立地或彼此共同为合适的氮保护基。如上所述，氮保护基在本领域中是众所周知的且可以使用用于制备本发明化合物或可以用于本发明 HIV 蛋白酶抑制性化合物的任意氮保护基。典型的氮保护基包括烷基、取代的烷基、氨基甲酸酯、脲、酰胺、二酰亚胺(imide)、烯胺、亚磺酰基、磺酰基、硝基、亚硝基、氧化物、氧磷基、磷酰基、甲硅烷基、有机金属、硼酸(borinic acid)和硼酸(boronic acid)基团。这些基团的每一种的实例、使用这些基团保护氮部分的方法和从氮部分中除去这些基团的方法公开在 T. Greene 和 P. Wuts 的上述文献中。优选当 R^2 和/或 $R^{2'}$ 独立为氮保护基

时,合适的 R^2 和 $R^{2'}$ 取代基包括但不限于氨基甲酸酯保护基,诸如烷氧基羰基(例如 Boc: 叔丁氧基羰基)和芳氧基羰基(例如, Cbz: 苄氧基羰基; 或 Fmoc: 芴-9-甲氧基羰基)、烷氧基羰基(例如甲氧基羰基)、烷基或芳基羰基、取代的烷基、尤其是芳基烷基(例如三苯甲基(三苯基甲基)、苄基和取代的苄基)等。当 R^2 和 $R^{2'}$ 彼此共同为合适的氮保护基时,合适的 $R^2/R^{2'}$ 取代基包括苯二酰亚氨基和 stabase (1,2-双(二烷基甲硅烷基)乙烯)。

术语"卤素"和"卤代"代表氯、氟、溴或碘取代基。"杂环"用以指杂芳基或杂环烷基。"酰基"用以指 $-C(O)-R$ 基团,其中 R 是取代或未被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基。"酰氧基"用以指 $-OC(O)-R$ 基团,其中 R 是取代或未被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基。"硫代酰基"用以指 $-C(S)-R$ 基团,其中 R 是取代或未被取代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基。"磺酰基"用以指 $-SO_2-$ 双游离基。"亚磺酰基"用以指 $-SO-$ 双游离基。"磺基"用以指 $-SO_2H$ 基团。"羟基"用以指基团 $-OH$ 。"胺"或"氨基"用以指基团 $-NH_2$ 。"烷氨基"用以指基团 $-NHR_a$, 其中 R_a 是烷基。"二烷氨基"用以指基团 $-NR_aR_b$, 其中 R_a 和 R_b 各自独立为烷基且用以包括杂环烷基,其中 R 和 R_b 彼此连接成包括胺氮的杂环。"烷氧基"用以指基团 $-OR_a$, 其中 R_a 是烷基。典型的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基等。"低级烷氧基"含有带有 1-4 个碳的烷基部分。"烷氧基羰基"用以指基团 $-C(O)OR_a$, 其中 R_a 是烷基。"烷基磺酰基"用以指基团 $-SO_2R_a$, 其中 R_a 是烷基。"亚烷二氧基"用以指与相邻原子(例如苯环或萘环上的相邻原子)连接的二价基团 $-OR_aO-$, 其中 R_a 是低级烷基。"烷氨基羰基"用以指基团 $-C(O)NHR_a$, 其中 R_a 是烷基。"二烷氨基羰基"用以指基团 $-C(O)NR_aR_b$, 其中 R_a 和 R_b 各自独立为烷基。"巯基"用以指基团 $-SH$ 。"烷硫基"用以指基团 $-SR_a$, 其中 R_a 是烷基。"羧基"用以指基团 $-C(O)OH$ 。"酮基"或"氧"用以指双基 $=O$ 。"硫代酮基"用以指双基 $=S$ 。"氨基甲酰基"用以指基团 $-C(O)NH_2$ 。"环烷基烷基"用以指基团 $-烷基-环烷基$, 其中烷基和环烷基如上述所定义且由存在于基团 $-CH_2-$ 环己

烷或-CH₂-环己烯上的连接排列表示。"芳基烷基"用以指基团-烷基芳基,其中烷基和芳基如上述所定义且由芳基上的连接排列表示。"氨基羰基烷基"用以指基团-烷 C(O)NH₂且由存在于基团 CH₂CH₂C(O)NH₂上的连接排列表示。"烷氨基羰基烷基"用以指基团-烷基 C(O)NHR_a,其中 R_a是烷基且由存在于基团-CH₂CH₂C(O)NHCH₃上的连接排列表示。"烷基羰基氨基烷基"用以指基团-烷基 NHC(O)-烷基且由存在于基团 -CH₂NHC(O)CH₃上的连接排列表示。"二烷氨基羰基烷基"用以指基团-烷基 C(O)NR_aR_b,其中 R_a和 R_b各自独立为烷基。"芳氧基"用以指基团-OR_c,其中 R_c是芳基。"杂芳氧基"用以指基团-OR_d,其中 R_d是杂芳基。"芳硫基"用以指基团-SR_c,其中 R_c是芳基。"杂芳硫基"用以指基团-SR_d,其中 R_d是杂芳基。

本发明的一个实施方案包括由通式 I-A 表示的化合物:



其中:

R¹ 是脂族基、单环、二环或三环碳环基或杂环基或具有下列通式的基团:OR^{1'}、SR^{1'}、NHR^{1'}、N(R^{1'})R^{1''}或 C(O)R^{1'},其中 R^{1'}是脂族基、碳环基或杂环基,且 R^{1''}是 H 或 C₁-C₆脂族基或 R^{1'}和 R^{1''}与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环;

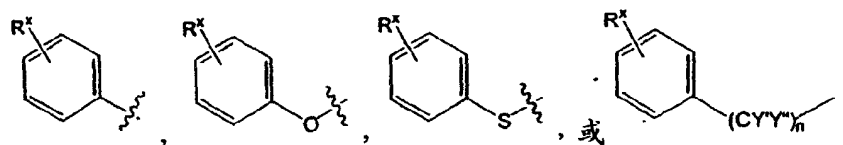
R² 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

R^{2'} 是 H 或 C₁-C₆烷基;

或 R²和 R^{2'}与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或取代的碳

环或杂环;

X 是:



其中 Y'和 Y''独立地选自 H、卤素或 C₁-C₆脂族基, 其中 R^x是 H 或一个或多个取代基, 这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

n 是 1 或 2;

R⁸和 R^{8'}彼此独立为 H、卤素或 C₁-C₄脂族基;

Z 是 S、O、SO、SO₂、CH₂、CHF、CF₂、CH(OH)、CH(O-R^Z)、CH(N-R^ZR^{Z'})、CH(S-R^Z)、C(=O)或 CH(R^Z), 其中 R^Z是 C₁-C₆脂族基或碳环基或杂环基且 R^{Z'}是 H 或 C₁-C₆脂族基;

R³是 H 或 C₁-C₆脂族基;

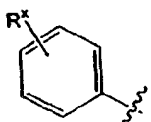
R⁴和 R⁵独立地选自 H、卤素、C₁-C₆脂族基或具有通式 C(O)R⁴的基团, 其中 R⁴是脂族基、碳环基或杂环基;

R⁶和 R⁷独立地选自 H、卤素或 C₁-C₆脂族基;

其中任意所述的脂族基是未被取代或被一个或多个合适的取代基取代且是饱和、部分不饱和或完全不饱和的; 且

其中任意所述的碳环基或杂环基是单环、二环或三环饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的或未被取代或被一个或多个合适的取代基取代;

条件是当 A 不存在时, R²不是脂族基、苯基或苯基-取代的脂族基; Z 是 S、SO、SO₂、CHF、O 或 CH₂; V 是 C=O; W 是 N; R^{2'}、R³、R⁸和 R^{8'}是 H 或 C₁-C₄烷基; R⁴、R⁵、R⁶和 R⁷是 H 或 C₁-C₆烷基;

X 是  ; R¹ 是取代或未被取代的 5 或 6 元单环碳环基或杂环

基;

本发明的另一个实施方案包括由通式 I-A 表示的化合物, 其中:

R¹ 是 3-、4-或 7-元单环碳环基或杂环基。

本发明的另一个实施方案包括由通式 I-A 表示的化合物, 其中:

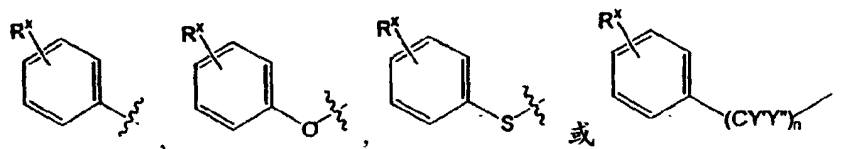
R¹ 是 5-或 6-元单环碳环基或杂环基; 且

R² 是环烷基、环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、二-或三-环碳环基、二-或三-环碳环-烷基、二-或三-环碳环烯基、二-或三-环碳环-炔基、杂环基、杂环-烷基、杂环-烯基或杂环-炔基;

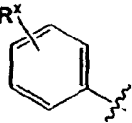
本发明的另一个实施方案涉及用于抑制 HIV-蛋白酶活性的具有通式 I-A 的化合物, 其中:

R¹ 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团: OR^{1'}、SR^{1'}、NHR^{1'}、N(R^{1'})R^{1''}或 C(O)R^{1'}, 其中 R^{1'}是脂族基、碳环基或杂环基且 R^{1''}是 H 或 C₁-C₆脂族基或 R^{1'}和 R^{1''}与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环;

X 是:



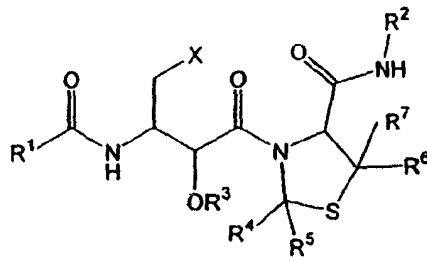
其中 Y'和 Y''独立地选自 H、卤素或 C₁-C₆脂族基; n 是 0, 1 或 2; 且 R^x 是 H 或一个或多个合适的取代基, 这些取代基独立地选自 C₁-C₆烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、C₁-C₆卤代烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基, 亚烷二氧基、C₁-C₆烷基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₆烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、C₁-C₆烷氨基、二-C₁-C₆-烷氨基、C₁-C₆-烷氨基羰基、二-C₁-C₄-烷氨基羰基、C₁-C₆-烷氨基硫代羰基、二-C₁-C₆-烷氨基硫代羰基、C₁-C₆烷基磺酰基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基羰基氨基、C₁-C₆烷基硫代羰基氨基、C₁-C₆烷基磺酰氧基、

C_1-C_6 烷基磺酰氨基、巯基、 C_1-C_6 烷硫基和卤代- C_1-C_6 烷硫基；且
 R^8 和 $R^{8'}$ 彼此独立为 H、卤素或 C_1-C_4 脂族基；
 条件是当 X 是  时， R^8 和 $R^{8'}$ 均不为 H。

本发明的另一个实施方案涉及由通式 I-A 表示的化合物，其中：

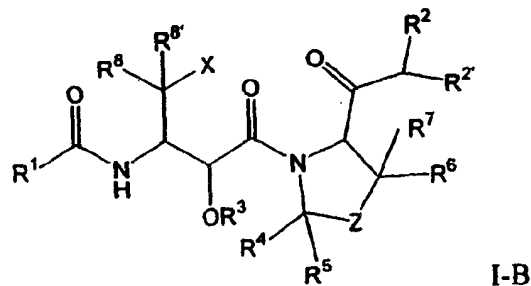
R^1 是二环或三环碳环基或杂环基，其中所述的碳环基或杂环基是饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代。

本发明通式 I-A 化合物的具体实施方案可以如下表示，其中 Z 是 S 且 $R^{2'}$ 、 R^8 和 $R^{8'}$ 各自为 H：



其中该通式的变化如上述通式 I-A 中所定义。

本发明的另一个实施方案包括由通式 I-B 表示的化合物，



其中：

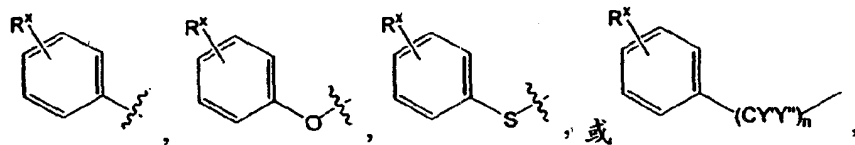
R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团： $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、 $NHR^{1'}$ 、 $N(R^{1'})R^{1''}$ 或 $C(O)R^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基，且 $R^{1''}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

$R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成未被取代或取代的碳环；

X 是：



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 脂族基； n 是 1 或 2；且 R^X 是 H 或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基；

R^8 和 R^8 彼此独立为 H、卤素或 C_1-C_4 脂族基；

Z 是 S、O、SO、 SO_2 、 CH_2 、CHF、 CF_2 、 $CH(OH)$ 、 $CH(O-R^Z)$ 、 $CH(N-R^Z R^Z)$ 、 $CH(S-R^Z)$ 、 $C(=O)$ 或 $CH(R^Z)$ ，其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基或碳环基或杂环基且 $R^{Z'}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、 C_1-C_6 脂族基或具有通式 $C(O)R^{4'}$ 的基团；其中 $R^{4'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基；

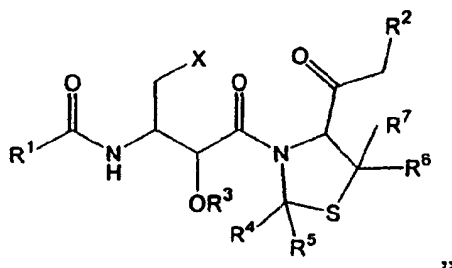
R^6 和 R^7 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基；

其中任意所述的脂族基是饱和、部分饱和或完全不饱和的且未被

取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

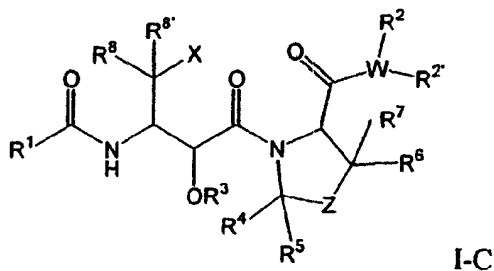
其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

本发明通式 I-B 化合物的具体实施方案可以如下表示，其中 Z 是 S 且 $R^{2'}$ 、 R^8 和 $R^{8'}$ 各自为 H：



其中该通式的变化如上述通式 I-B 中所定义。

在另一个实施方案中，本发明用于抑制 HIV-蛋白酶活性的化合物具有通式 I-C：



其中：

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团： $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、 $NHR^{1'}$ 、 $N(R^{1'})R^{1''}$ 或 $C(O)R^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基，且 $R^{1''}$ 是 H 或 C_1 - C_6 脂族基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

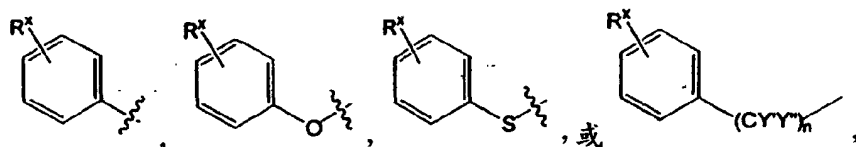
R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

W 是 N、O 或 C;

当 W 是 N 或 C 时, R^2 是 H 或 C_1-C_6 烷基或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代或取代的碳环或杂环;

当 W 是 O 时, $R^{2'}$ 不存在;

X 是:



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 脂族基; n 是 1 或 2; 且 R^x 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

R^8 和 R^8' 彼此独立为 H、卤素或 C_1-C_4 脂族基;

Z 是 CF_2 、 $CH(OH)$ 、 $CH(O-R^Z)$ 或 $CH(R^Z)$, 其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基或碳环基或杂环基;

R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基;

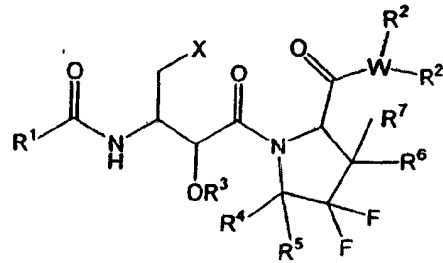
R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、 C_1-C_6 脂族基或具有通式 $C(O)R^4'$ 的基团; 其中 R^4' 是脂族基、碳环基或杂环基;

R^6 和 R^7 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基;

其中任意所述的脂族基是饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 且其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的, 或是单环、二环或三环。

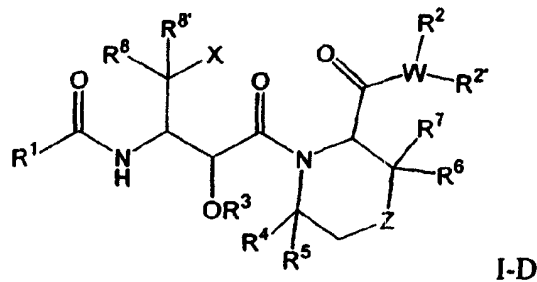
本发明通式 I-C 化合物的具体实施方案可以如下表示, 其中 Z 是

CF_2 且 R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 各自为 H:



其中该通式的变化如上述通式 I-C 中所定义。

本发明的另一个实施方案包括如下由通式 I-D 表示的化合物:



其中:

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团: OR^1 、 SR^1 、 NHR^1 、 $\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^{1'}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, 其中 R^1 是脂族基、碳环基或杂环基, 且 $\text{R}^{1'}$ 是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 脂族基或 R^1 和 $\text{R}^{1'}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环;

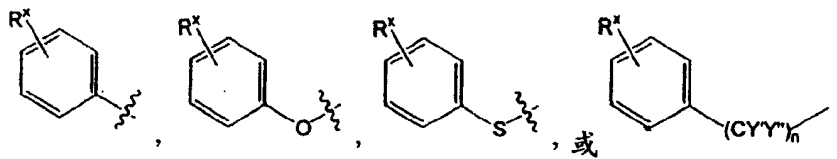
R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

W 是 N、O 或 C;

当 W 是 N 或 C 时, $\text{R}^{2'}$ 是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 R^2 和 $\text{R}^{2'}$ 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代或取代的碳环或杂环;

当 W 是 O 时, $\text{R}^{2'}$ 不存在;

X 是:



其中 Y'和 Y''独立地选自 H、卤素或 C₁-C₆ 脂族基；n 是 1 或 2；且 R^x 是 H 或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基；

R⁸ 和 R^{8'} 彼此独立为 H、卤素或 C₁-C₄ 脂族基；

Z 是 S、O、SO、SO₂、CH₂、CHF、CF₂、CH(OH)、CH(O-R^Z)、CH(N-R^Z R^{Z'})、CH(S-R^Z)、C(=O)或 CH(R^Z)，其中 R^Z 是 C₁-C₆ 脂族基或碳环基或杂环基且 R^{Z'} 是 H 或 C₁-C₆ 脂族基；

R³ 是 H 或 C₁-C₆ 脂族基；

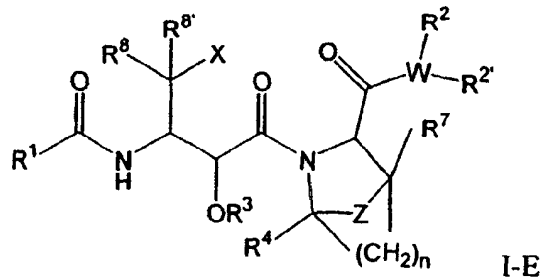
R⁴ 和 R⁵ 独立地选自 H、卤素、C₁-C₆ 脂族基或具有通式 C(O)R⁴ 的基团；其中 R^{4'} 是脂族基、碳环基或杂环基；

R⁶ 和 R⁷ 独立地选自 H、卤素和 C₁-C₆ 脂族基；

其中任意所述的脂族基是饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

本发明的另一个实施方案包括如下由通式 I-E 表示的化合物：



其中:

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团: $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、 $NHR^{1'}$ 、 $N(R^{1'})R^{1''}$ 或 $C(O)R^{1'}$, 其中 $R^{1'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基, 且 $R^{1''}$ 是 H 或 C_1 - C_6 脂族基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环;

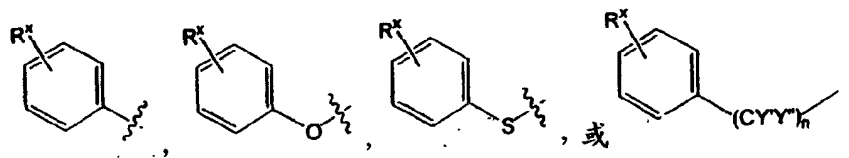
R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

W 是 N、O 或 C;

当 W 是 N 或 C 时, $R^{2'}$ 是 H 或 C_1 - C_6 烷基或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代或取代的碳环或杂环;

当 W 是 O 时, $R^{2'}$ 不存在;

X 是:



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1 - C_6 脂族基; 其中 R^x 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

R^8 和 $R^{8'}$ 彼此独立为 H、卤素或 C_1 - C_4 脂族基;

Z 是 S、O、SO、 SO_2 、 CH_2 、CHF、 CF_2 、 $CH(OH)$ 、 $CH(O-R^Z)$ 、 $CH(N-R^Z R^{Z'})$ 、 $CH(S-R^Z)$ 、 $C(=O)$ 或 $CH(R^Z)$, 其中 R^Z 是 C_1 - C_6 脂族基

或碳环基或杂环基且 $R^{Z'}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基;

n 是 1 或 2;

R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基;

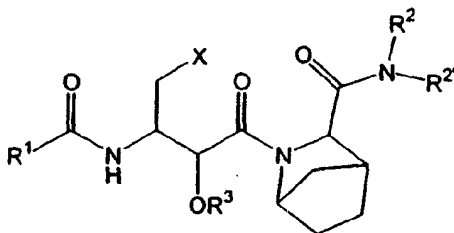
R^4 选自 H、卤素、 C_1-C_6 脂族基或具有通式 $C(O)R^4$ 的基团;其中 R^4 是脂族基、碳环基或杂环基;

R^7 是 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基;

其中任意所述的脂族基是饱和、部分饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代;

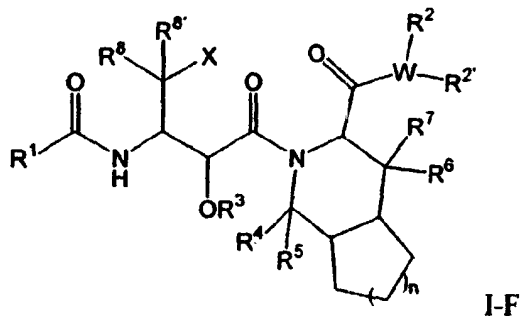
且其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代;所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的,或是单环、二环或三环。

通式 I-E 化合物的具体实施方案可以如下表示,其中 n 是 2 且 R^8 和 $R^{8'}$ 各自为 H:



其中该通式的变化如上述所定义。

本发明的另一个实施方案包括通式 I 的化合物,其中 A 是 $CH(R^A)$, Z 是 $CH(R^Z)$ 且 R^A 和 R^Z 彼此连接成由如下通式 I-F 表示的 5 或 6-元碳环:



其中:

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团: $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、 $NHR^{1'}$ 、 $N(R^{1'})R^{1''}$ 或 $C(O)R^{1'}$, 其中 $R^{1'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基, 且 $R^{1''}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环;

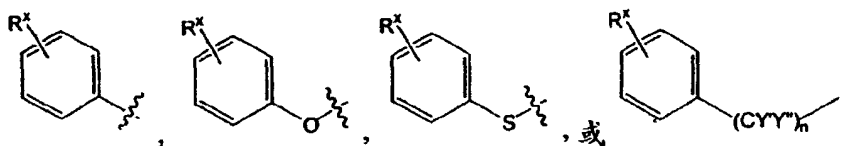
R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

W 是 N、O 或 C;

当 W 是 N 或 C 时, R^2 是 H 或 C_1-C_6 烷基或 R^2 和 R^2 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代或取代的碳环或杂环;

当 W 是 O 时, R^2 不存在;

X 是:



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 脂族基; 其中 R^X 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代基独立地选自烷基、硝基, 氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

n 是 1 或 2;

R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基;

R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、 C_1-C_6 脂族基或具有通式 $C(O)R^4$ 的基团; 其中 R^4 是脂族基、碳环基或杂环基;

R^6 和 R^7 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基;

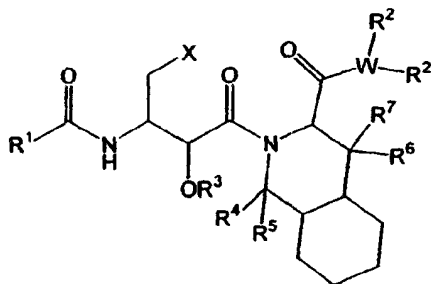
R^8 和 R^8 彼此独立为 H、卤素或 C_1-C_4 脂族基;

其中任意所述的脂族基是饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未

被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

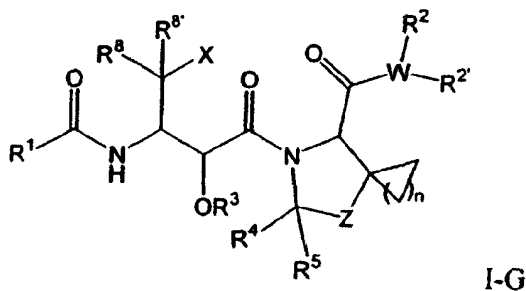
其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

本发明通式 I-F 化合物的具体实施方案可以如下表示，其中 n 是 2 且 R^8 和 $R^{8'}$ 各自为 H:



其中该通式的变化如上述所定义。

在一个实施方案中，本发明通式 I-A 的化合物包括具有通式 I-G 的螺稠合的二环化合物，其中 R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成碳环基：



其中：

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有下列通式的基团： $OR^{1'}$ 、 $SR^{1'}$ 、 $NHR^{1'}$ 、 $N(R^{1'})R^{1''}$ 或 $C(O)R^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基，且 $R^{1''}$ 是 H 或 C_1 - C_6 脂族基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代

或未被取代的杂环；

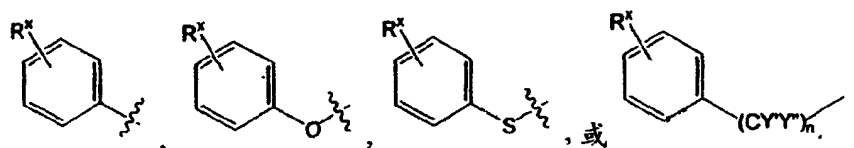
R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

W 是 N、O 或 C；

当 W 是 N 或 C 时， R^2 是 H 或 C_1-C_6 烷基或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的原子 W 一起形成未被取代或取代的碳环或杂环；

当 W 是 O 时， $R^{2'}$ 不存在；

X 是：



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 脂族基；其中 R^x 是 H 或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基；

R^8 和 $R^{8'}$ 彼此独立为 H、卤素或 C_1-C_4 脂族基；

Z 是 S、O、SO、 SO_2 、 CH_2 、CHF、 CF_2 、 $CH(OH)$ 、 $CH(O-R^Z)$ 、 $CH(N-R^Z R^{Z'})$ 、 $CH(S-R^Z)$ 、 $C(=O)$ 或 $CH(R^Z)$ ，其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基或碳环基或杂环基且 $R^{Z'}$ 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

n 是 1、2、3 或 4；

R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、 C_1-C_6 脂族基或具有通式 $C(O)R^{4'}$ 的基团；其中 $R^{4'}$ 是脂族基、碳环基或杂环基；

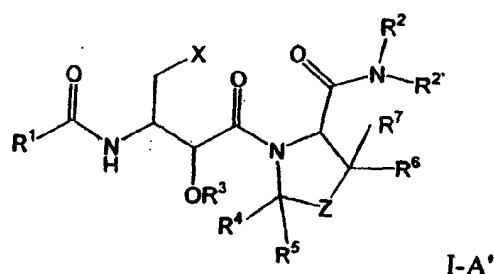
其中任意所述的脂族基是饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的

取代基取代；所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，或是单环、二环或三环。

在本发明的化合物中， R^2 可以由取代的脂族基组成；其中 R^2 可以表示为 $-\text{CH}_2\text{-B}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-B}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{B}$ 等，其中B是如本文所述的碳环基或杂环基，且其中B基团可以未被取代或被一个或多个选自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、卤代烷硫基、氨基、二烷基氨基、烷基- SO_2 、氰基、烷基羰基氨基和环烷基烷氧基的取代基取代。

本发明化合物的具体实施方案包括由通式 I-A' 表示的化合物：



其中：

R^1 是烷基、链烯基或炔基、二-或三-环环烷基、环烯基、芳基、杂环烷基、杂环烯基或杂芳基或具有下列通式的基团： $\text{OR}^{1'}$ 、 $\text{SR}^{1'}$ 、 $\text{NHR}^{1'}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{1'})\text{R}^{1''}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 是烷基、链烯基或炔基、二-或三-环环烷基、环烯基、芳基、杂环烷基、杂环烯基或杂芳基或环烷基烷基、环烯基烷基、芳基烷基、杂环烷基烷基、杂环烯基烷基、杂芳基烷基、环烷基烯基、环烯基烯基、芳基烯基、杂环烷基烯基、杂环烯基烯基、杂芳基烯基、环烷基炔基、环烯基炔基、芳基炔基、杂环烷基炔基、杂环烯基炔基或杂芳基炔基；且 $R^{1''}$ 是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、链烯基或炔基或 $R^{1'}$ 和 $R^{1''}$ 与它们所连接的原子一起形成取代或未被取代的杂环；

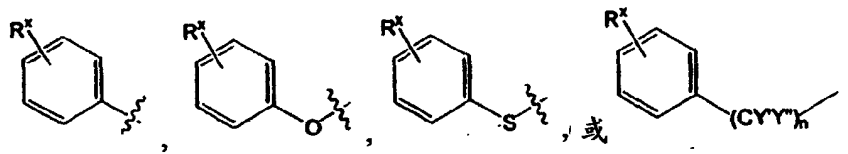
R^2 是环烷基、环烷基烷基、环烯基或环烯基烷基、二-或三-环芳基、二-或三环芳基烷基、二-或三环芳基烯基、二-或三环芳基炔基或

杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烯基、杂环烯基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

$R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基和杂环烯基环；

X 是：



其中 Y' 和 Y'' 独立地选自 H、卤素或 C_1-C_6 脂族基，其中 R^x 是 H 或一个或多个取代基，这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基；

Z 是 S、O、SO、SO₂、CH₂、CHF、CF₂、CH(OH)、CH(O-R^Z)、CH(N-R^ZR^{Z'})、CH(S-R^Z)、C(=O) 或 CH(R^Z)，其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基或碳环基或杂环基且 R^{Z'} 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基；

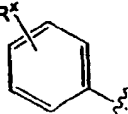
R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基；

R^6 和 R^7 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基；

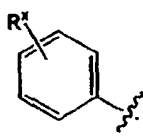
其中烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂环烷基、杂环烯基或杂芳基中的任意一个或环烷基烷基、环烯基烷基、芳基烷基、杂环烷基烷基、杂环烯基烷基、杂芳基烷基、环烷基烯基、环烯基烯基、芳基烯基、杂环烷基烯基、杂环烯基烯基、杂芳基烯基、环烷基炔基、环烯基炔基、芳基炔基、杂环烷基炔基、杂环烯基炔基和杂芳基炔基中的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂环烷

基、杂环烯基或杂芳基部分未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；且

其中任意所述的碳环基或杂环基任选地是单环、二环或三环饱和、部分不饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代；

条件是当 Z 是 S、SO、SO₂、O、CHF 或 CH₂ 时，R² 不是脂族基、苯基或苯基-取代的脂族基；R^{2'}、R³、R⁸ 和 R^{8'} 是 H 或 C₁-C₄ 烷基；R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基；X 是 ；R¹ 是取代或

未被取代的 5 或 6 元单环碳环基或杂环基；

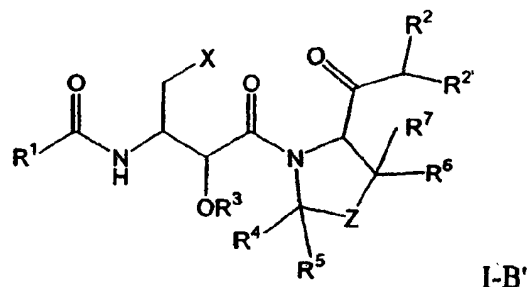
或条件是当 R¹ 是取代或未被取代的苯氧基亚甲基或喹啉基亚甲基羰基氨基亚甲基时，R² 不是叔丁基；A 不存在；Z 是 S；R^{2'}、R³、R⁴ 和 R⁵ 是 H；R⁶ 和 R⁷ 是 H、甲基、乙基或丙基；且 X 是 ，其

中 R^x 是 H 或甲氧基。

在另一个实施方案中，本发明的化合物由同时 I-A 表示；其中：

Z 是 CF₂、CH(OH)、CH(O-R^Z)、CH(N-R^ZR^{Z'})、CH(S-R^Z)、C(=O) 或 CH(R^Z)，其中 R^Z 是 C₁-C₆ 脂族基或碳环基或杂环基且 R^{Z'} 是 H 或 C₁-C₆ 脂族基。

通式 I-B 化合物的具体实例包括具有通式 I-B' 的化合物：



其中:

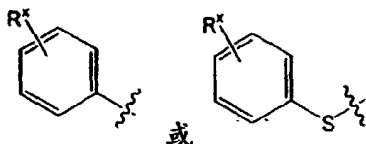
R^1 是脂族基、碳环基或杂环基;

R^2 是脂族基、碳环-脂族基或杂环-脂族基;

$R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基;

或 R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成未被取代或取代的碳环;

X 是:



其中 R^X 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

Z 是 S、O、SO、SO₂、CHF、CH₂、CF₂、C(=O) 或 CH(R^Z), 其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基或碳环基或杂环基;

R^3 是 H 或 C_1-C_6 脂族基;

R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、 C_1-C_6 脂族基

R^6 和 R^7 独立地选自 H、卤素和 C_1-C_6 脂族基;

其中任意所述的脂族基是饱和、部分饱和或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的, 或是单环、二环或三环。

通式 I-B' 化合物的更具体的实例包括这样一些化合物, 其中:

R^1 是碳环基;

R^2 是 C_1-C_6 脂族基或碳环- C_1-C_6 -脂族基;

Z 是 S、O、CH₂、CF₂;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H;

R^6 和 R^7 各自为 C_1 - C_6 脂族基;

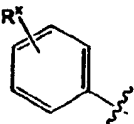
其中任意所述的脂族基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代;且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代;所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的,或是单环、二环或三环。

通式 I-B'化合物的具体的实例包括这样一些化合物,其中:

R^1 是苯基、未被取代或被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、亚甲二氧基和二氟亚甲二氧基的取代基取代;

R^2 是链烯基、芳烷基或直链或支链烷基;

X是  , 其中 R^x 是 H;

Z是S;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H;且

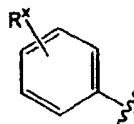
R^6 和 R^7 各自为甲基;

其中任意所述的链烯基、芳烷基或烷基未被取代或被一个或多个独立地选自甲基、卤素、三氟甲基或甲氧基的取代基取代。

通式 I-B'化合物的更具体的实例包括这样一些化合物,其中:

R^1 是未被取代或被一个或多个选自烷基、羟基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、亚甲二氧基和二氟亚甲二氧基的取代基取代的苯基;

R^2 是链烯基、芳烷基或直链或支链烷基;

X是  , 其中 R^x 是 H;

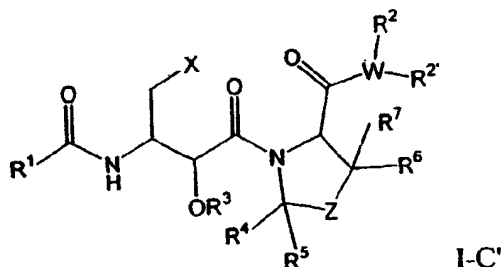
Z是 CF_2 ;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为H;且

R^6 和 R^7 各自为甲基;

其中任意所述的链烯基、芳烷基或烷基未被取代或被一个或多个独立地选自甲基、卤素、三氟甲基或甲氧基的取代基取代。

本发明的其它具体实例包括具有通式 I-C 的化合物：



其中：

R^1 是脂族基、碳环基或杂环基或具有通式 OR^1 的基团，其中 R^1 是碳环基或杂环基；

R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

W 是 N；

$R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

X 是 ，其中 R^x 是 H、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰

基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基或烷硫基；

Z 是 CF_2 、 $CH(OH)$ 或 $C(=O)$ 或；

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H；且

R^6 和 R^7 各自为甲基。

通式 I-C' 化合物的更具体的实例包括这样一些化合物，其中：

R^1 是芳基、芳氧基烷基、炔氧基、杂环烷氧基或杂芳基；

R^2 是烷基、链烯基或炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、2,3-二氢化茚基、苯并二氢吡喃基、四氢化萘基、脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基；

$R^{2'}$ 是 H；

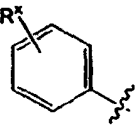
其中所述的烷基、链烯基、炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、2,3-二氢化茚基、苯并二氢吡喃基或四氢化萘基未被取代或被一个或多个独立地选自烷基、羟基、卤素、卤代烷基、氟基、烷氧基或亚甲二氧基的取代基取代。

本发明的具体实例包括具有通式 I-C' 的化合物，其中：

R^1 是苯基、苯氧基甲基、四氢呋喃基氧基、 C_1 - C_4 炔氧基或异噁唑基，其中所述的苯基、苯氧基甲基或异噁唑基未被取代或被羟基或甲基取代；

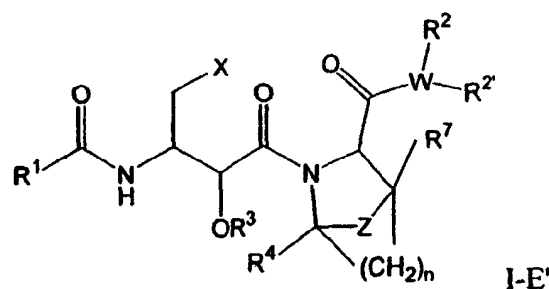
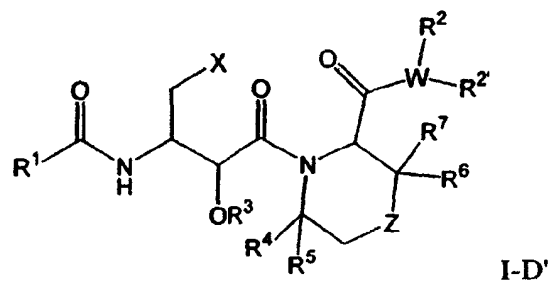
R^2 是 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_6 链烯基或 C_1 - C_4 炔基、苄基、呋喃基甲基、噻吩基甲基、2,3-二氢化茚基、苯并二氢吡喃基、四氢化萘基或环己烯基，其中所述的烷基未被取代或被一个或多个卤素取代；且所述的苄基未被取代或被卤素、羟基、甲氧基、亚甲二氧基或甲基取代；

$R^{2'}$ 是 H；

X 是 ，其中 R^x 是 H；且

Z 是 CF_2 。

本发明的其它具体实例包括由如下通式 I-D' 或 I-E' 表示的化合物：



其中:

R^1 是碳环基或杂环基;

R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

W 是 N;

$R^{2'}$ 是 H 或 C_1-C_6 烷基;

X 是 , 其中 R^x 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代

基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

Z 是 O、 CH_2 、 CF_2 或 $CH(R^Z)$, 其中 R^Z 是 C_1-C_6 脂族基;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H; 且

其中任意所述的脂族基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 且

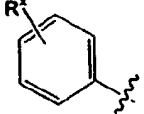
其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的, 或是单环、二环或三环。

本发明的, 更具体实例包括由如下通式 I-D' 或 I-E' 表示的化合物, 其中:

R^1 是碳环基;

R^2 是芳基烷基;

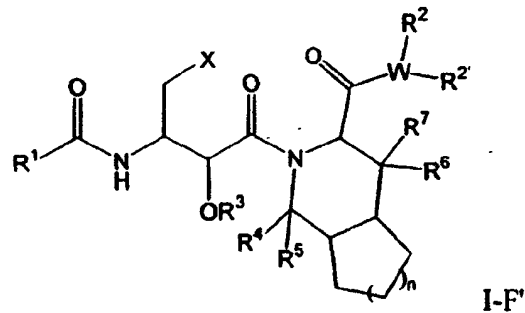
$R^{2'}$ 是 H;

X 是 , 其中 R^x 是 H; 且

Z 是 CH₂;

其中所述的碳环基和芳基烷基未被取代或被一个或多个选自甲基、卤素或羟基的取代基取代。

本发明的另一个具体实施方案包括由如下通式 I-F' 表示的化合物:



其中:

R¹ 是碳环基或杂环基;

R² 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

W 是 N;

R^{2'} 是 H 或 C₁-C₆ 烷基;

X 是 , 其中 R^x 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代

基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

n 是 1 或 2;

R³、R⁴ 和 R⁵ 各自为 H; 且

R^7 为 H;

其中任意所述的脂族基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 且

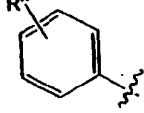
其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的, 或是单环、二环或三环。

本发明的更具体的实施方案包括通式 I-F' 的化合物, 其中:

R^1 是碳环基;

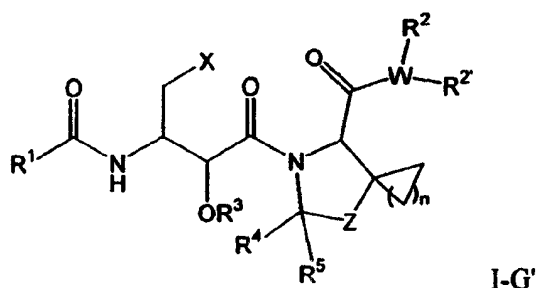
R^2 是芳基烷基;

$R^{2'}$ 是 H;

X 是 , 其中 R^x 是 H; 且

其中所述的碳环基和芳基烷基未被取代或被一个或多个选自甲基、卤素或羟基的取代基取代。

在一个实施方案中, 本发明通式 I-A 的化合物包括具有通式 I-G' 的螺稠合的二环化合物, 其中 R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成碳环基:



其中:

R^1 是碳环基或杂环基;

R^2 是脂族基、碳环基、碳环-脂族基、杂环基或杂环-脂族基;

W 是 N、C 或 CH;

$R^{2'}$ 是 H;

X 是  , 其中 R^X 是 H 或一个或多个取代基, 这些取代

基独立地选自烷基、硝基、氨基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、亚烷二氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、羧基、氨基甲酰基、甲酰基、烷氨基、二烷氨基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷氨基硫代羰基、二烷氨基硫代羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基羰基氨基、烷基硫代羰基氨基、烷基磺酰氧基、烷基磺酰氨基、巯基和烷硫基;

Z 是 O、 CH_2 、 CF_2 或 $CH(R^Z)$, 其中 R^Z 是 C_1 - C_6 脂族基;

n 是 2、3 或 4;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H;

其中任意所述的脂族基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的且未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 且

其中任意所述的碳环基或杂环基未被取代或被一个或多个合适的取代基取代; 所述的碳环基或杂环基是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的, 或是单环、二环或三环。

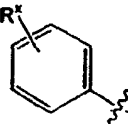
更具体的实施方案包括通式 I-G' 的化合物, 其中:

R^1 是碳环基;

R^2 是芳基烷基;

W 是 N;

$R^{2'}$ 是 H;

X 是  , 其中 R^X 是 H; 且

Z 是 CH_2 ;

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^7 各自为 H;

其中所述的碳环基和芳基烷基未被取代或被一个或多个选自甲

基、卤素或羟基的取代基取代。

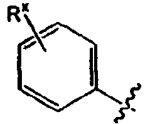
更具体的实施方案包括通式 I-G' 的化合物，其中：

R^1 是碳环基；

R^2 是芳基烷基；

W 是 N；

$R^{2'}$ 是 H；

X 是 ，其中 R^X 是 H；且

Z 是 CF_2 ；

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H；

其中所述的碳环基和芳基烷基未被取代或被一个或多个选自甲基、卤素或羟基的取代基取代。

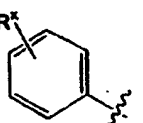
更具体的实施方案包括通式 I-G' 的化合物，其中：

R^1 是碳环基；

R^2 是芳基烷基；

W 是 N；

$R^{2'}$ 是 H；

X 是 ，其中 R^X 是 H；且

Z 是 S；

R^3 、 R^4 和 R^5 各自为 H；

其中所述的碳环基和芳基烷基未被取代或被一个或多个选自甲基、卤素或羟基的取代基取代。

如果本发明的化合物是碱，那么可以通过本领域中任意合适的方法制备所需的盐，所述合适的方法包括用无机酸或有机酸处理游离碱，所述的无机酸诸如有盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；所述的有机酸诸如有乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮

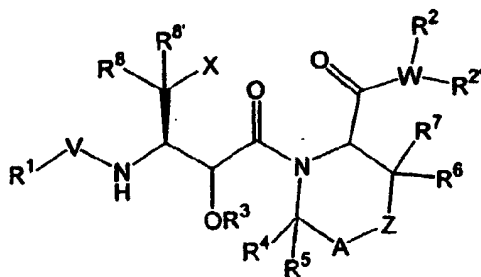
酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖酸 (pyranosidyl acid)、诸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟基酸, 诸如柠檬酸或酒石酸、氨基酸、诸如天冬氨酸或谷氨酸、芳香酸、诸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸、诸如对甲苯磺酸或乙磺酸等。

如果本发明的化合物是酸, 那么可以通过本领域中任意合适的方法制备所需的盐, 所述合适的方法包括用诸如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属或碱土金属氢氧化物等这样的无机碱或有机碱处理。合适的盐的解释性实例包括来源于诸如甘氨酸和精氨酸这样的氨基酸、氨、伯胺、仲胺和叔胺以及诸如吡啶、吗啉和哌嗪这样的环胺类的有机盐和来源于钠、钙、钾、镁、铁、铜、锌、铝和锂这样的无机盐。

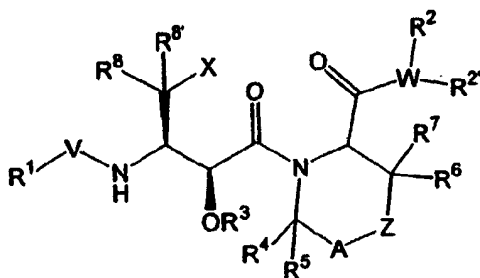
本发明的所有化合物含有至少一个手性中心且可以作为单一立体异构体(例如单一对映体或单一非对映体)、任意立体异构体的混合物(例如任意对映体或非对映体的混合物)或其外消旋混合物存在。所有这类单一立体异构体、混合物和外消旋物均属于本发明的宽泛的范围内。本文鉴定为单一立体异构体的化合物用以描述以含有至少 90% 各手性中心存在于所述化合物上的单一立体异构体形式存在的化合物。如果对存在于本文所述的化学结构上的手性碳的立体化学没有进行特别指定, 那么所述的化学结构用以包括含有各手性中心存在于所述化合物上的立体异构体的化合物。然而, 优选使用旋光纯、即立体异构体纯形式或基本上旋光纯(基本上立体异构体纯)形式的本发明化合物。本文所用的术语"立体异构体"纯度(或"旋光"纯度)指的是化合物的"对映体"纯度和/或"非对映体"纯度。基本上为对映体纯的化合物含有至少 90% 各手性中心存在于化合物上的单一异构体且优选含有至少 95% 各手性中心存在于化合物上的单一异构体。基本上为非对映体纯的化合物含有至少 90% 各手性中心存在于非对映体上的单一异构体且优选含有至少 95% 各手性中心的单一异构体。更优选本发明中基本上为对映体和非对映体纯的化合物含有至少 97.5% 各手性中心存在于化合物上的单一异构体且最优选含有至少 99% 各手性中心存在于化合物上的单一异构体。术语"外消旋物"或"外消旋混合物"指的是对映体化

化合物的等量混合物，包括对映体混合物和非对映体混合物。本发明的化合物可以以立体异构体纯(即对映体和/或非对映体纯)或基本上为立体异构体(即基本上为异构体和/或非对映体纯)的形式得到。可以按照本文所述的步骤使用旋光纯或基本上旋光纯的原料获得这类化合物。另一方面，可以通过使用常规步骤拆分/分离立体异构体混合物、包括外消旋混合物而得到这些化合物。可以用于拆分/分离立体异构体混合物的典型方法包括色谱法和结晶/重结晶法。其它可用的方法可以在 J. Jacques 等的《对映体、外消旋物和拆分》("Enantiomers, Racemates, and Resolutions,"), 1981, John Wiley 和 Sons, New York, NY 中找到, 将该文献的内容引入本文作为参考。本文中描述了本发明化合物的优选立体异构体。

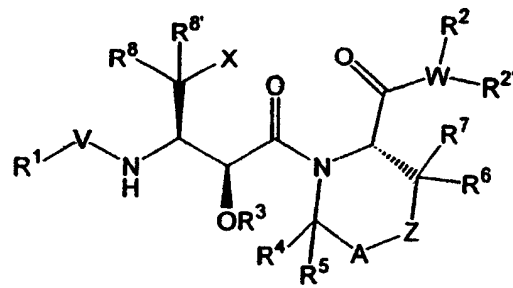
本发明特别优选的实施方案包括这样一些化合物，其中立体(stereogenic)中心(手性碳)具有下列指定的立体化学结构：



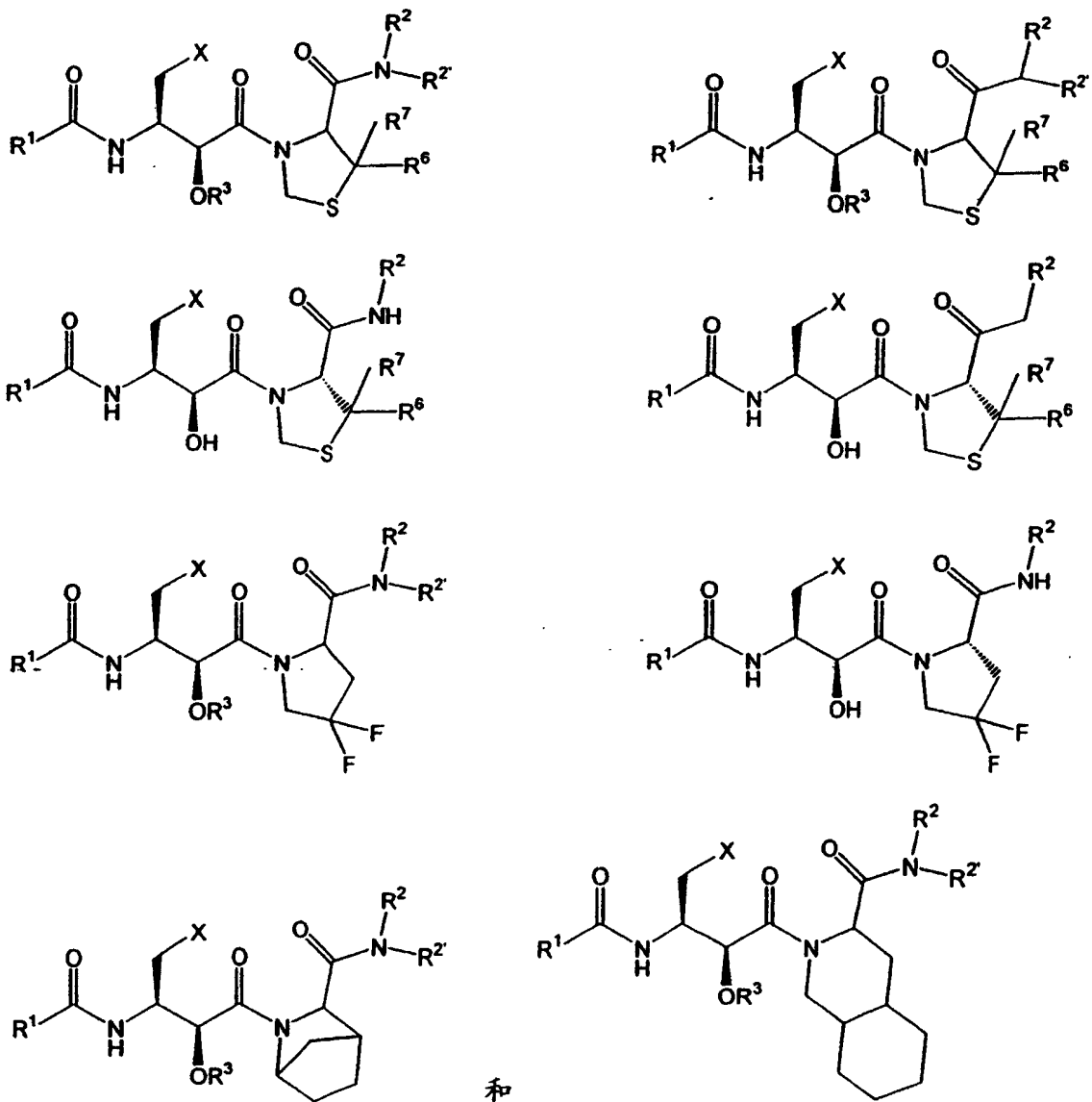
更优选立体中心中的至少两个具有下列指定的立体化学结构：



甚至更优选立体中心中的至少三个具有下列指定的立体化学结构：

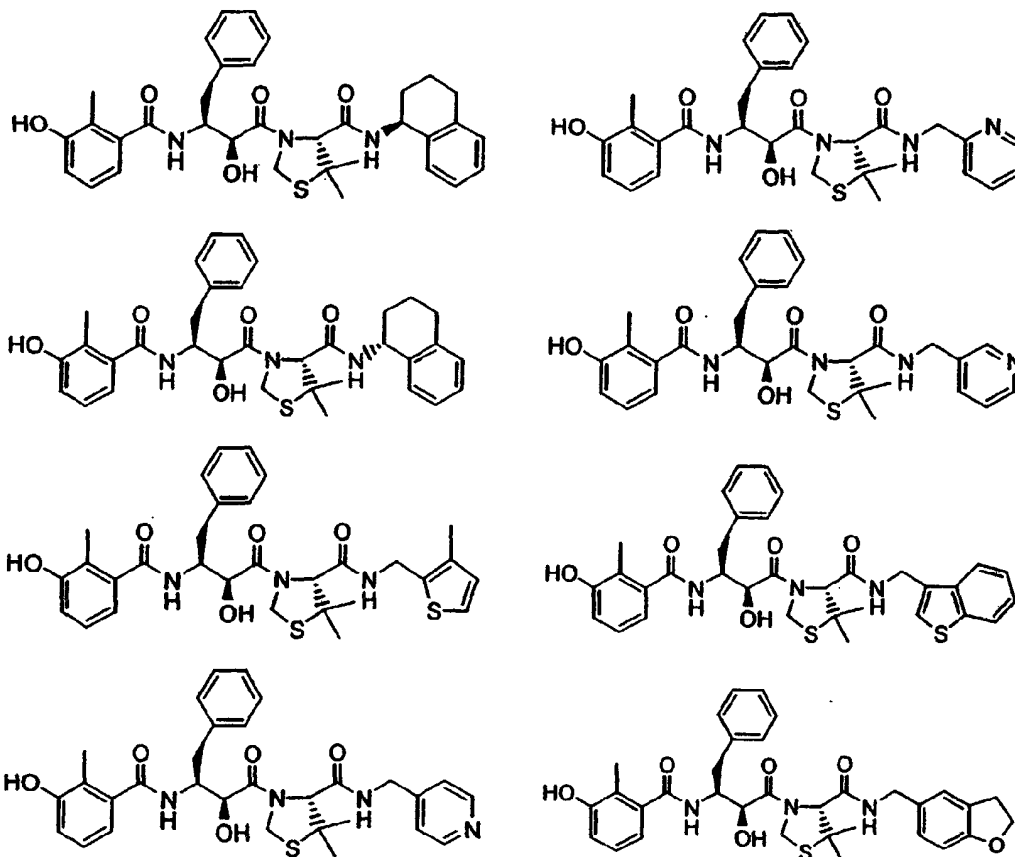


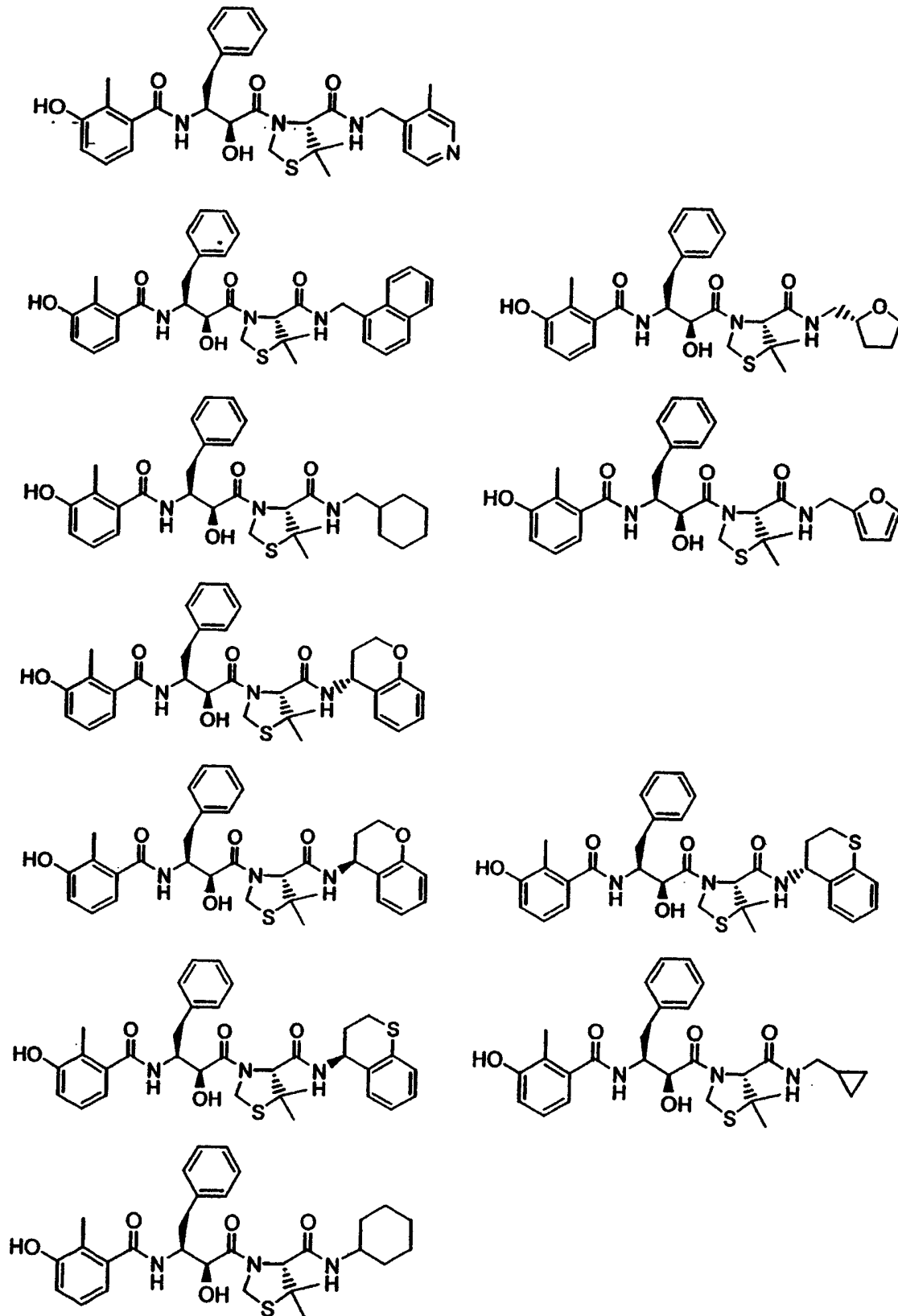
本发明典型的化合物可以如下表示：

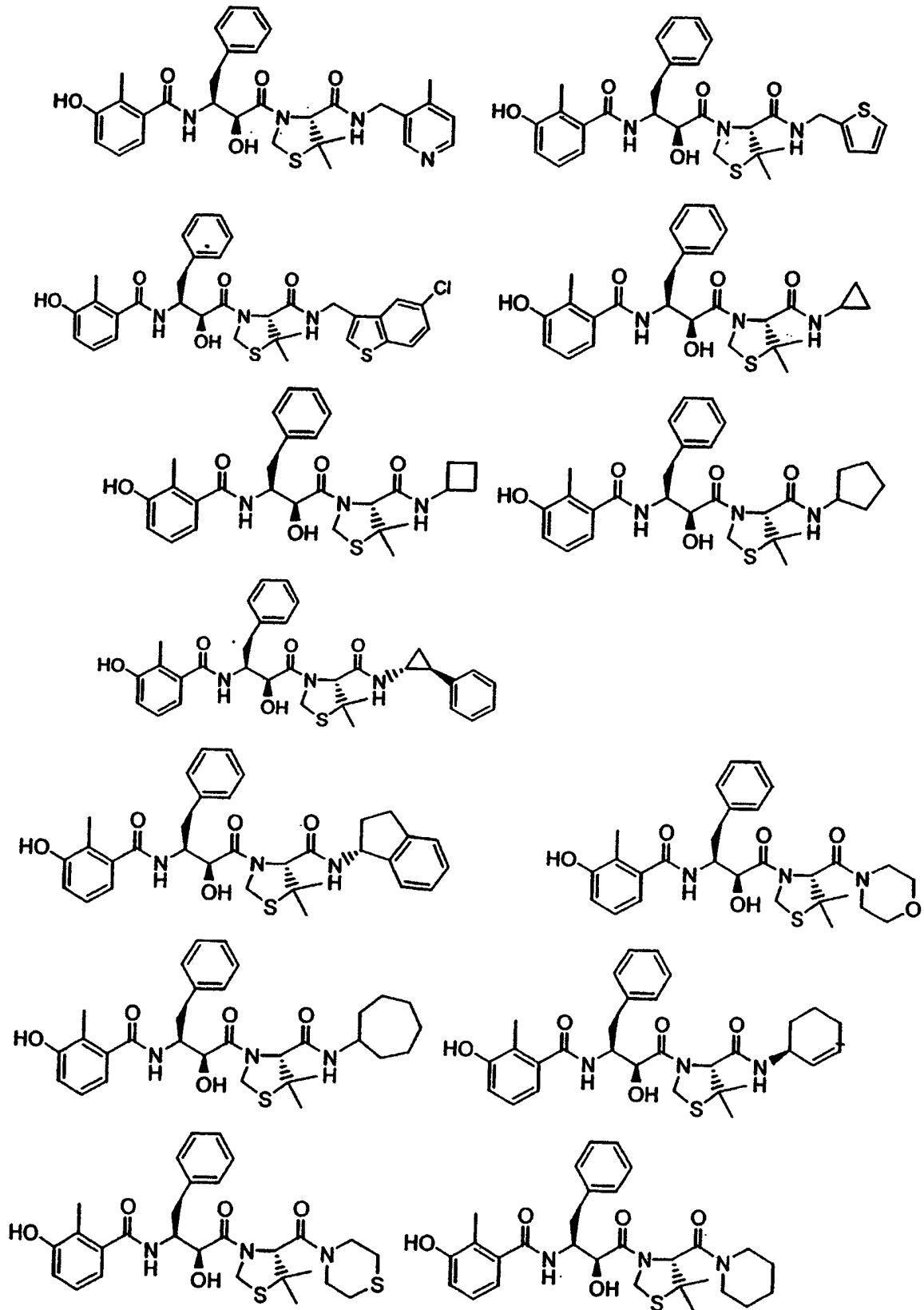


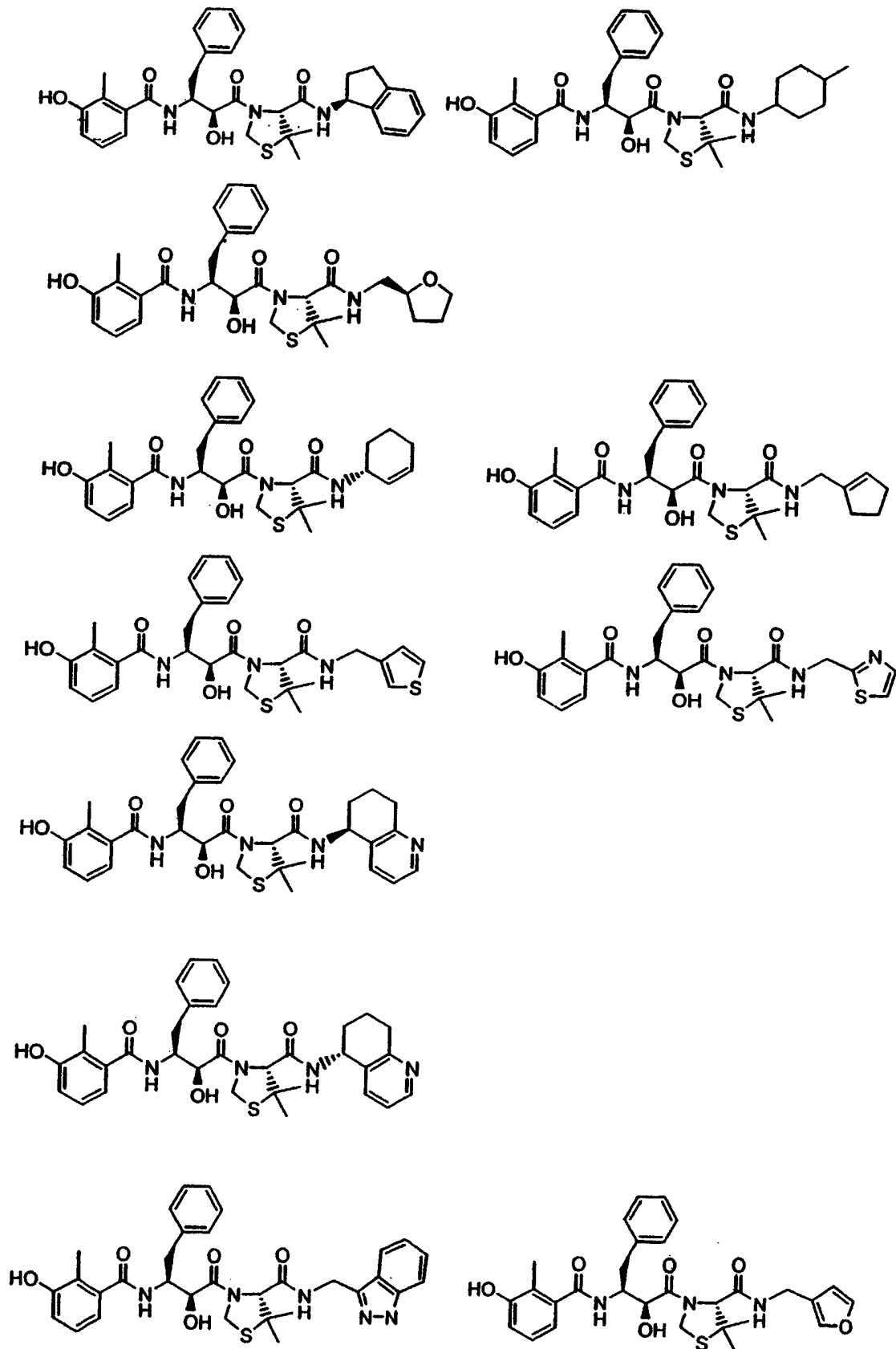
其中各通式的变化如上述所定义。

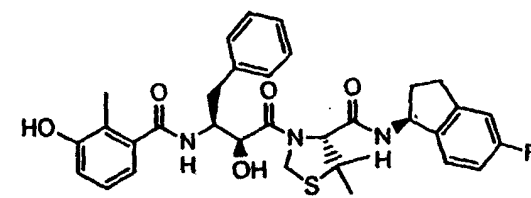
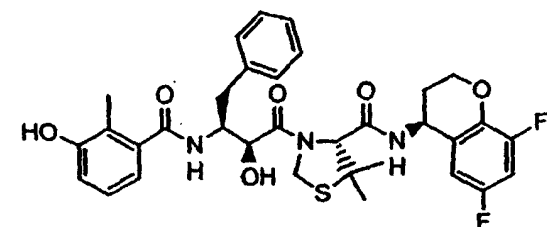
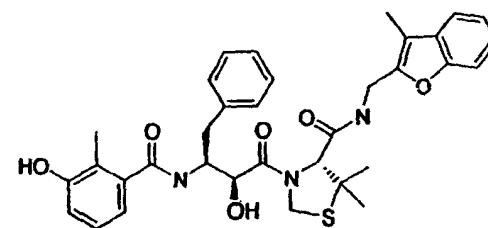
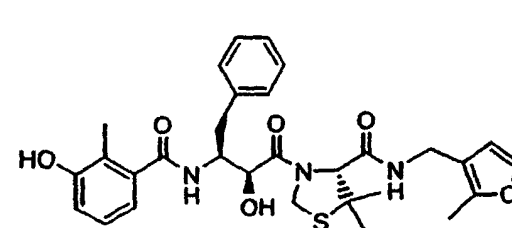
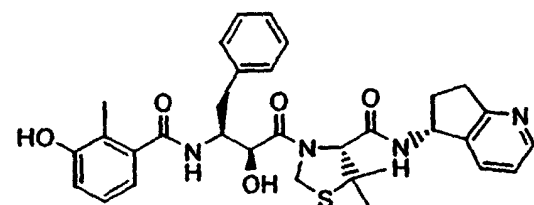
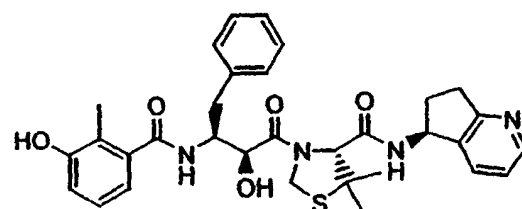
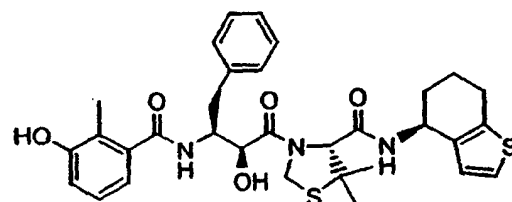
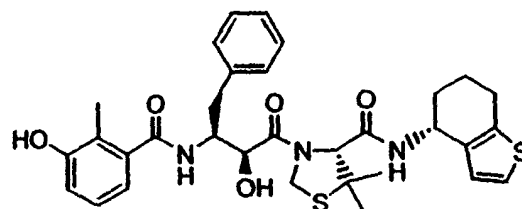
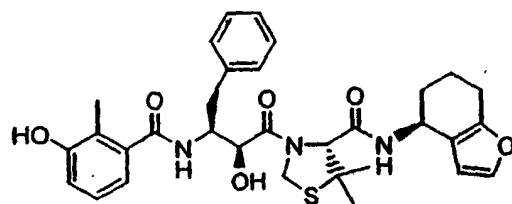
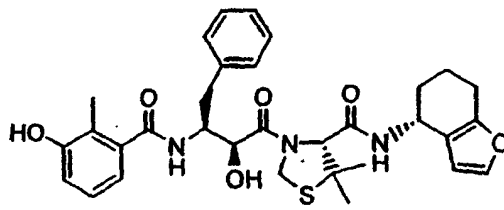
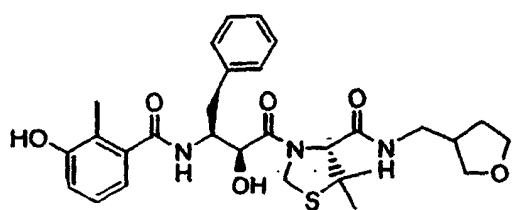
本发明的典型化合物包括如下化合物及其前体药物、药物活性代谢物和药物上可接受的盐和溶剂合物。在下列结构中的某些中缩写"Bn"表示"苄基"取代基。

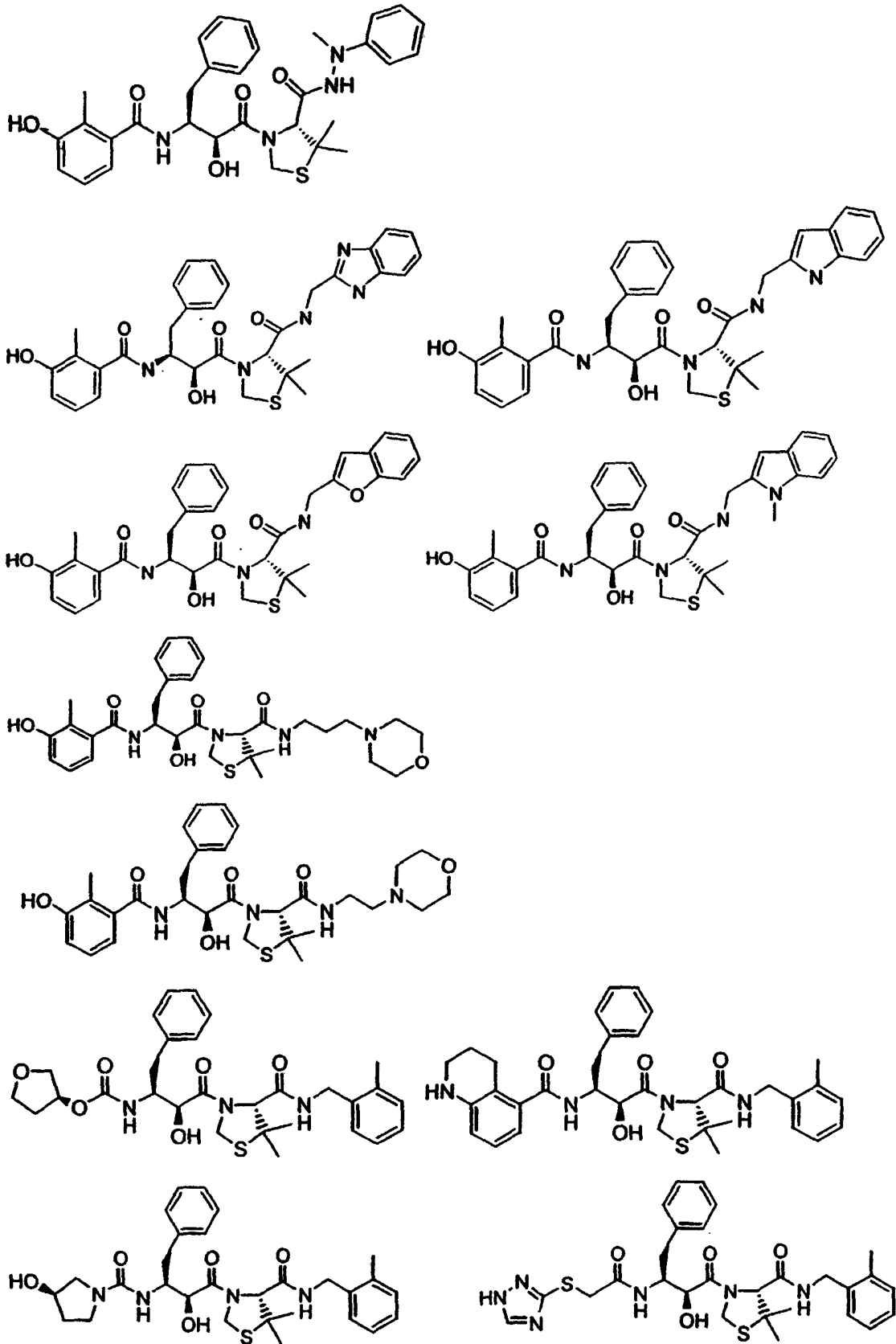


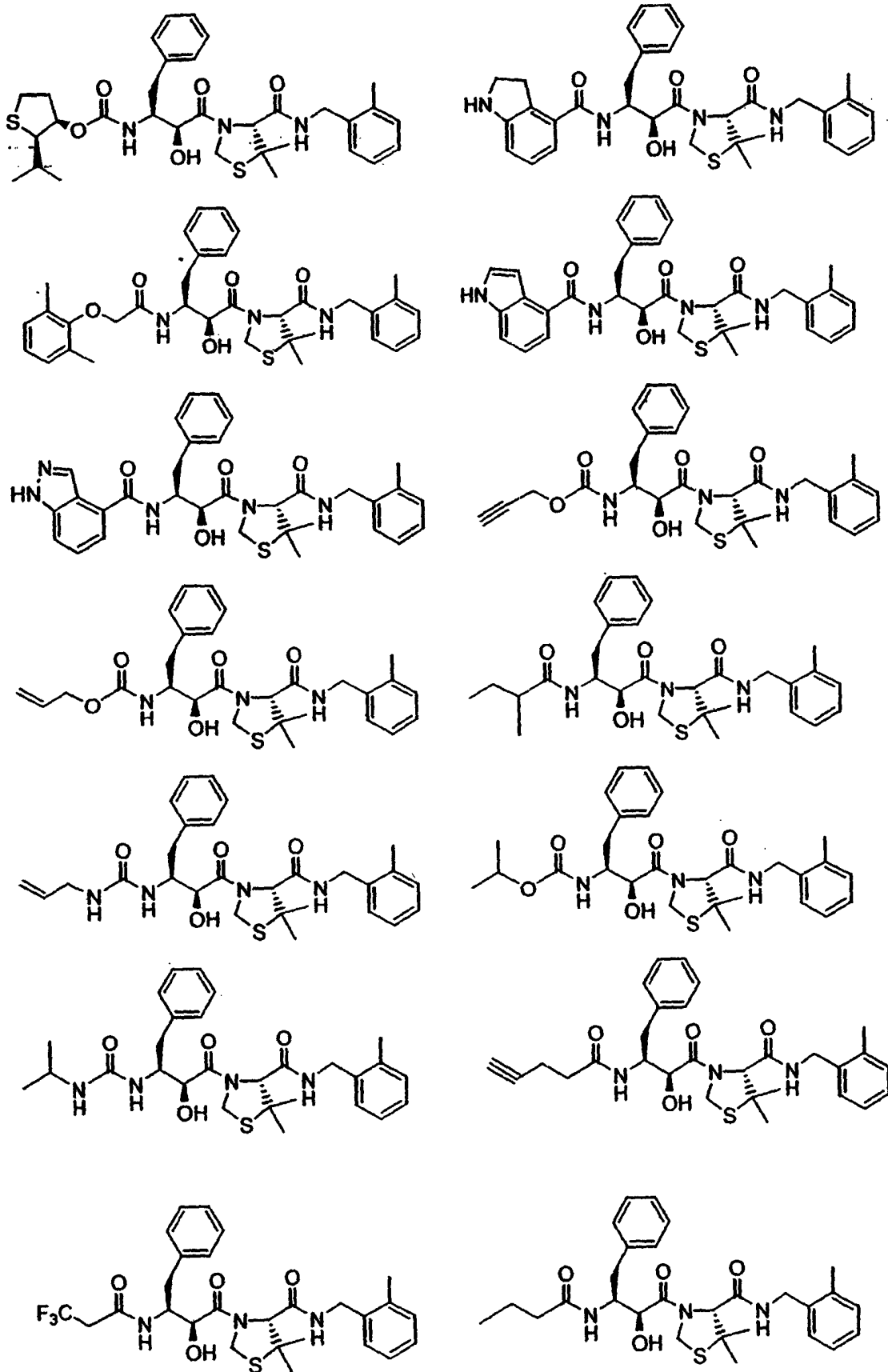


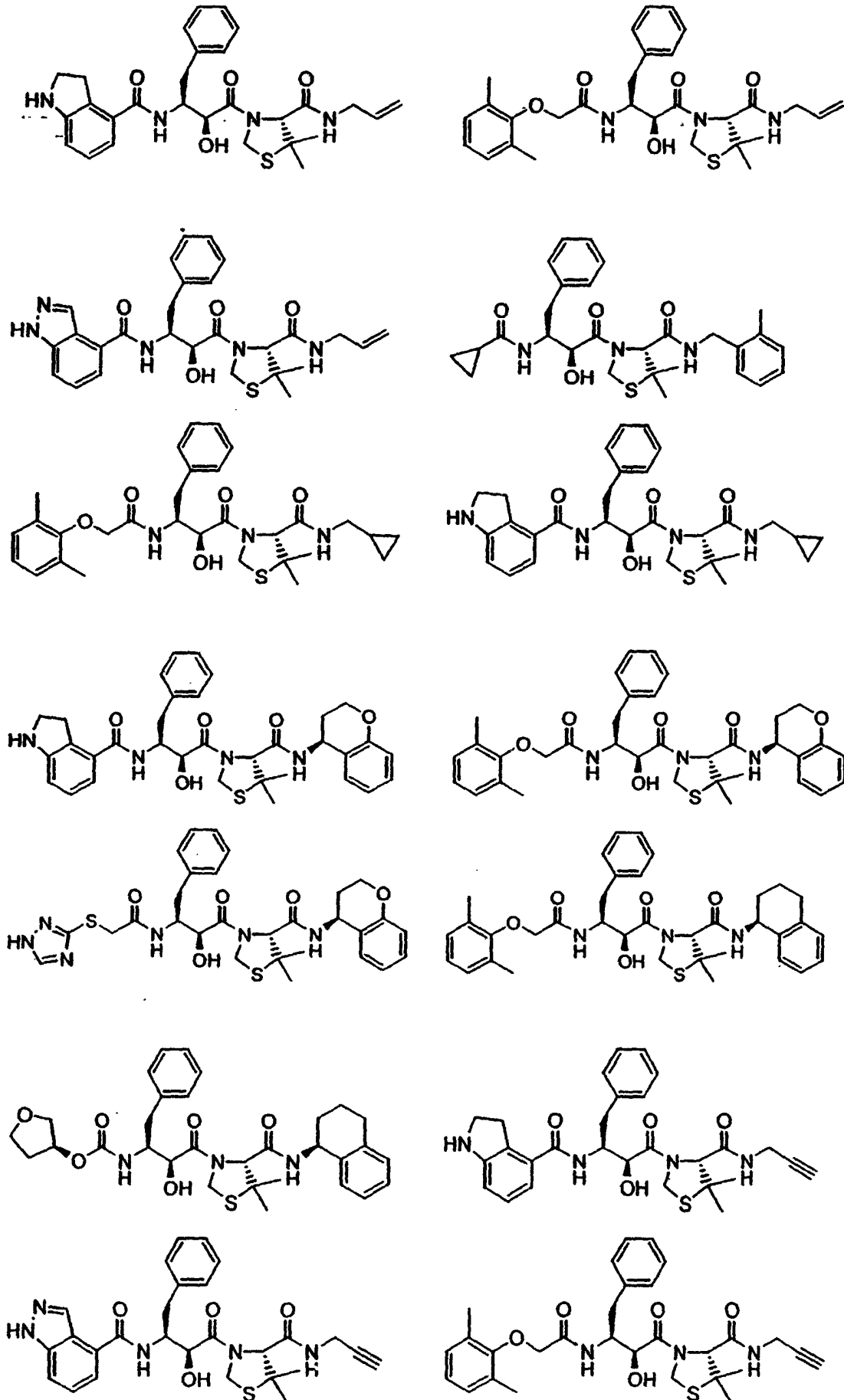


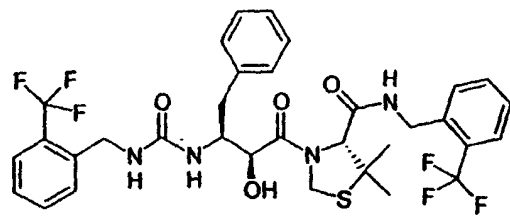
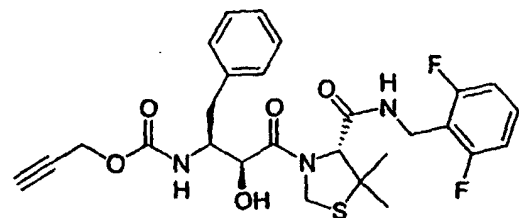
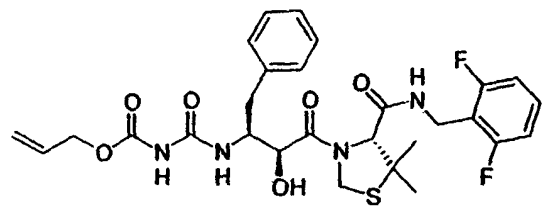
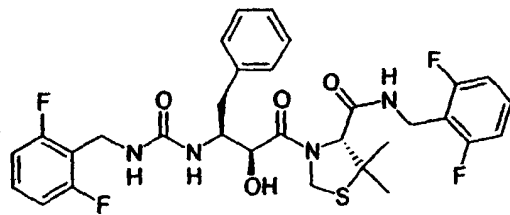
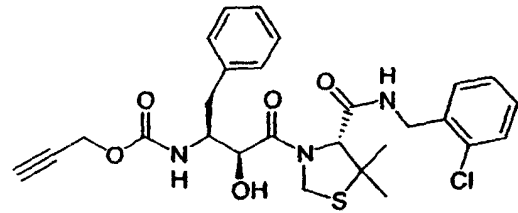
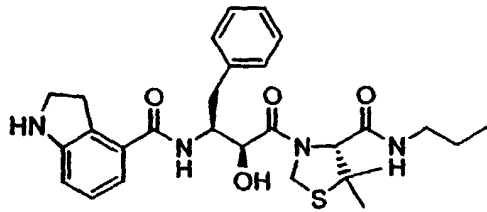
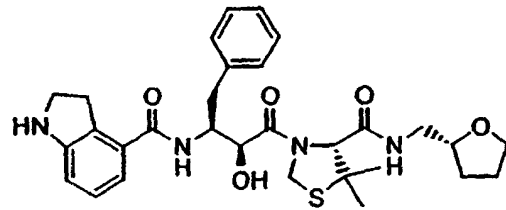
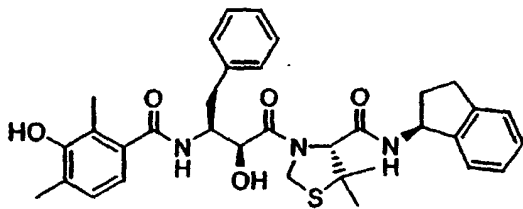
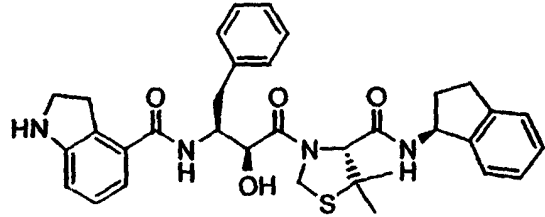
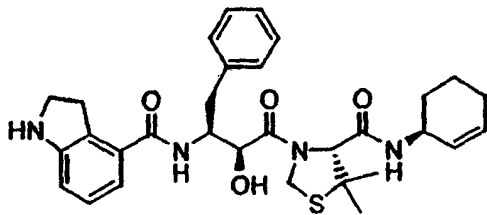
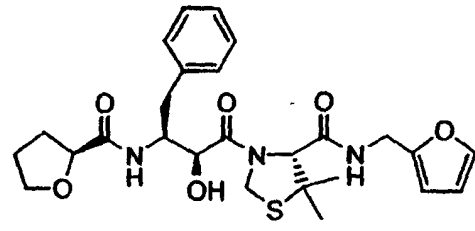
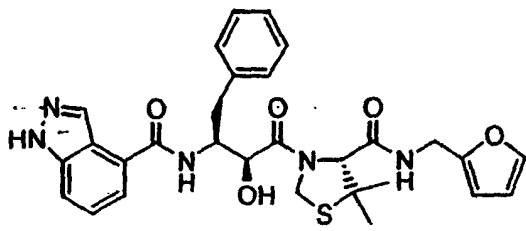


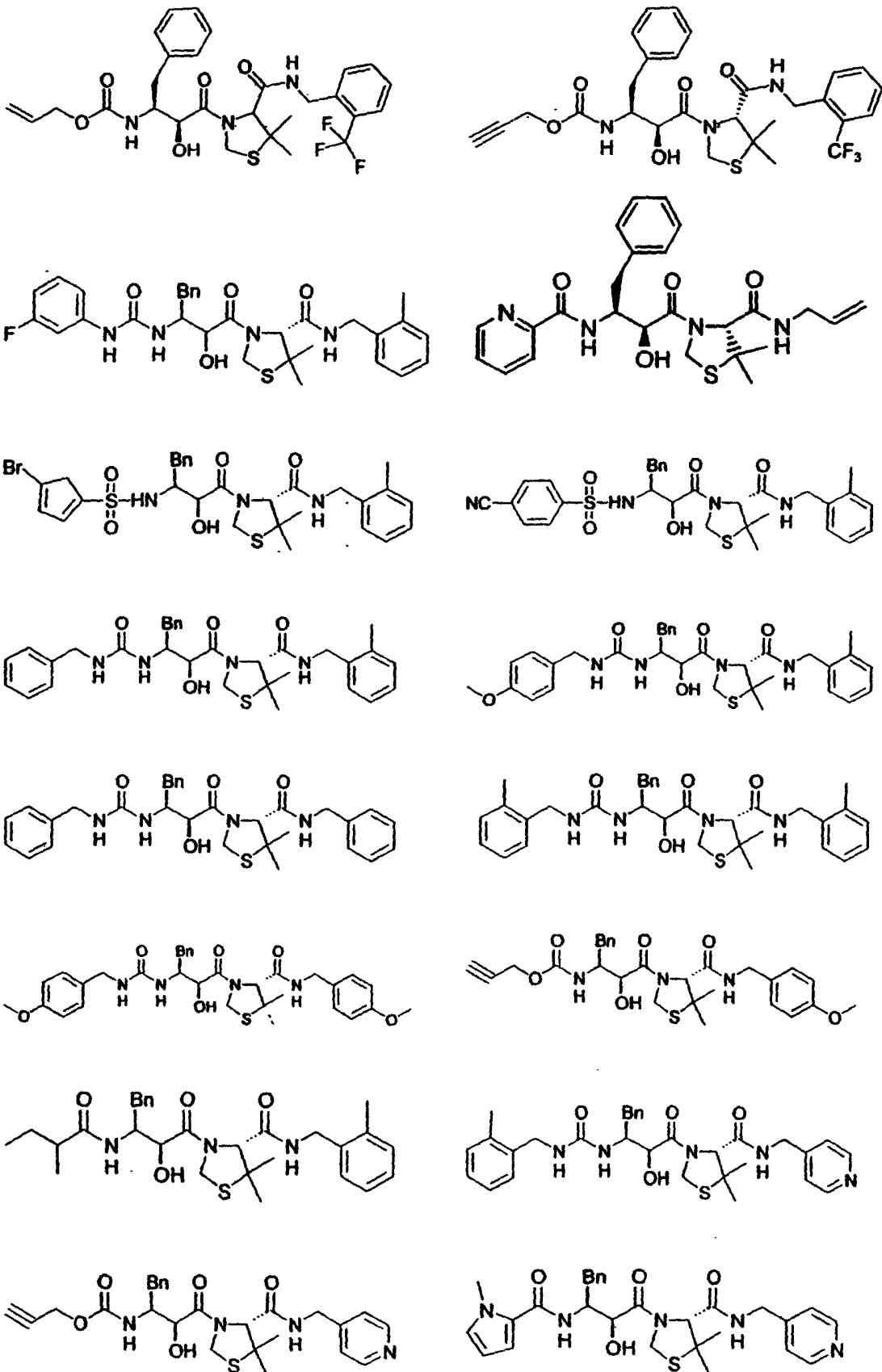


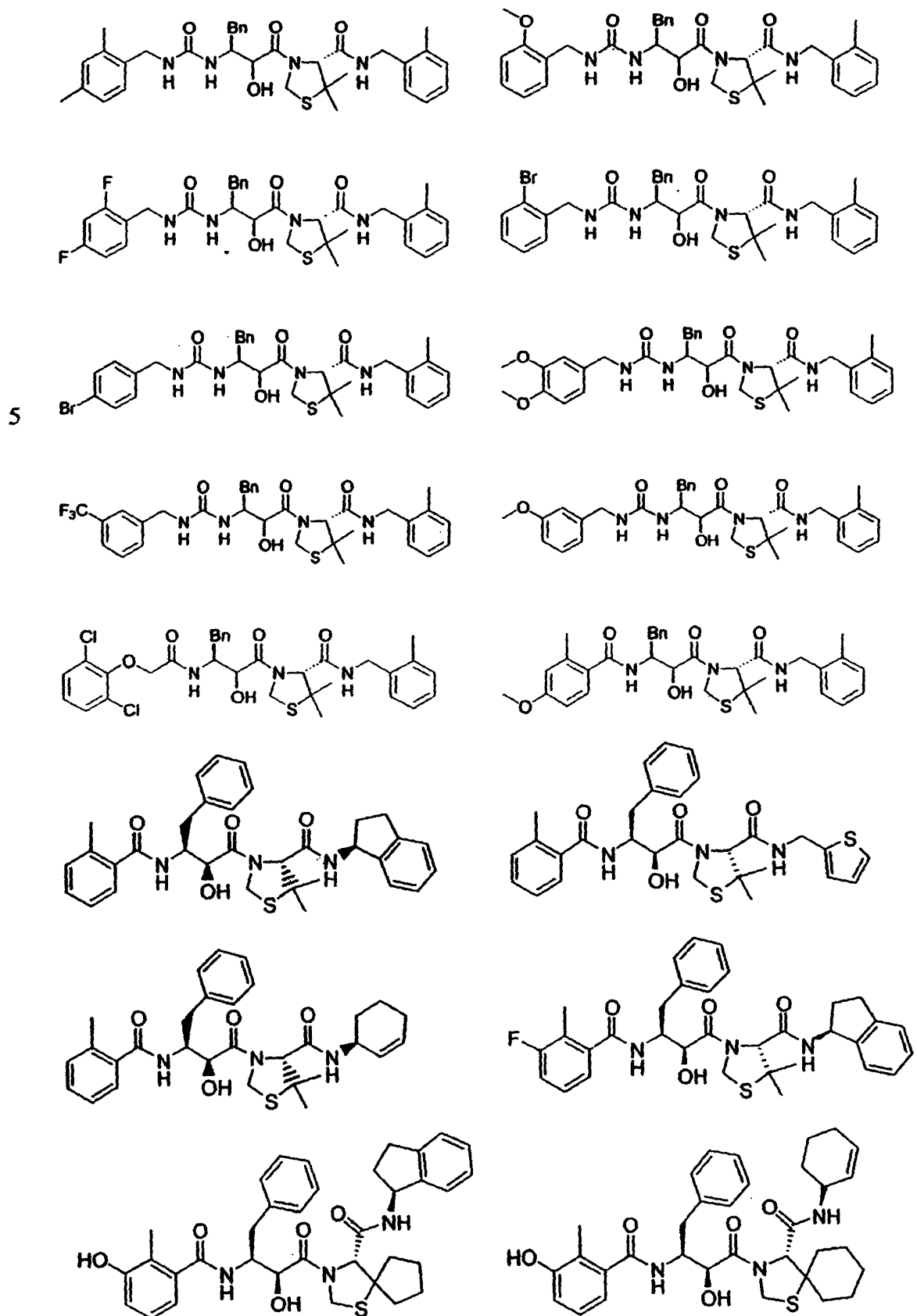


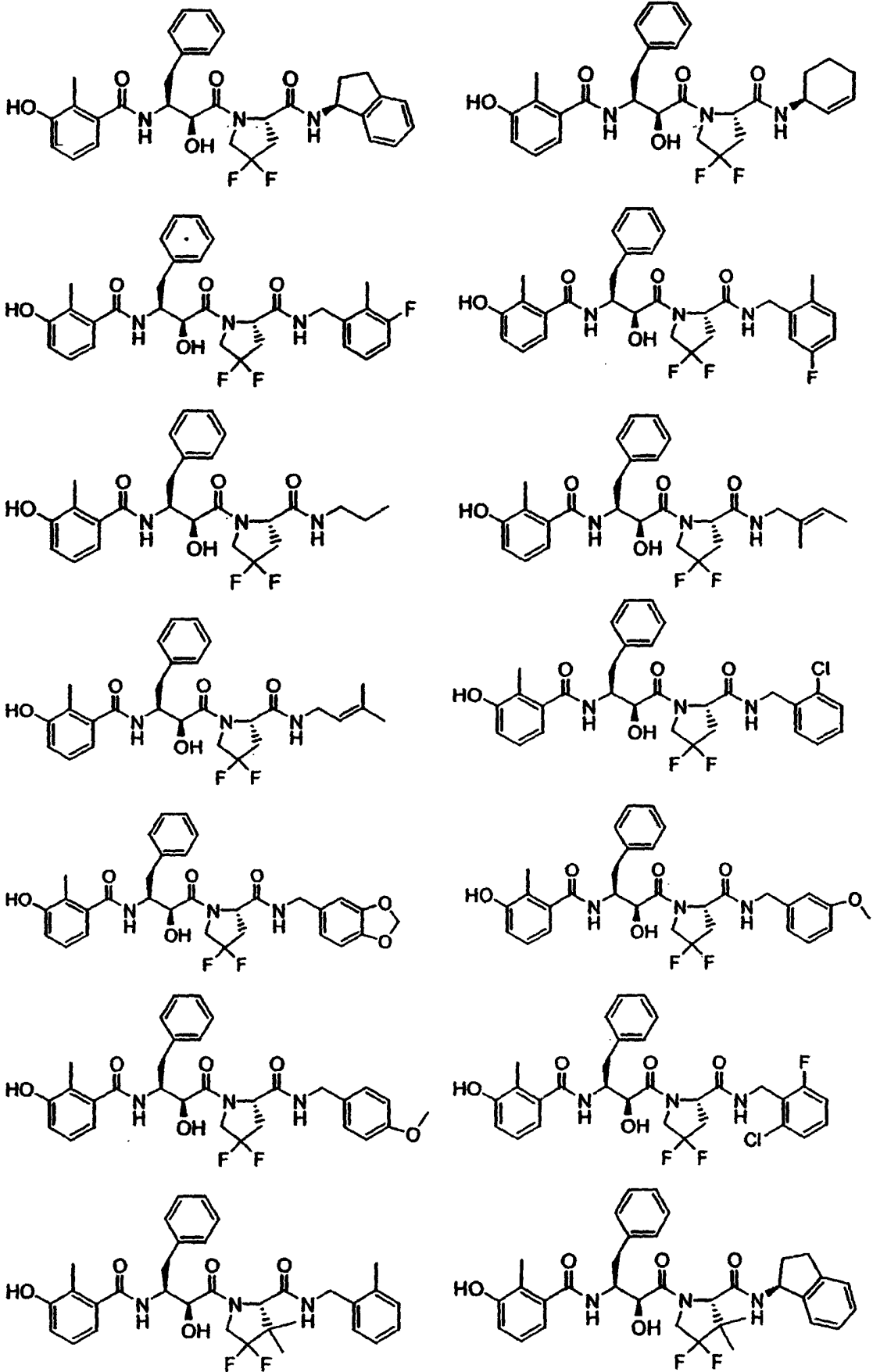


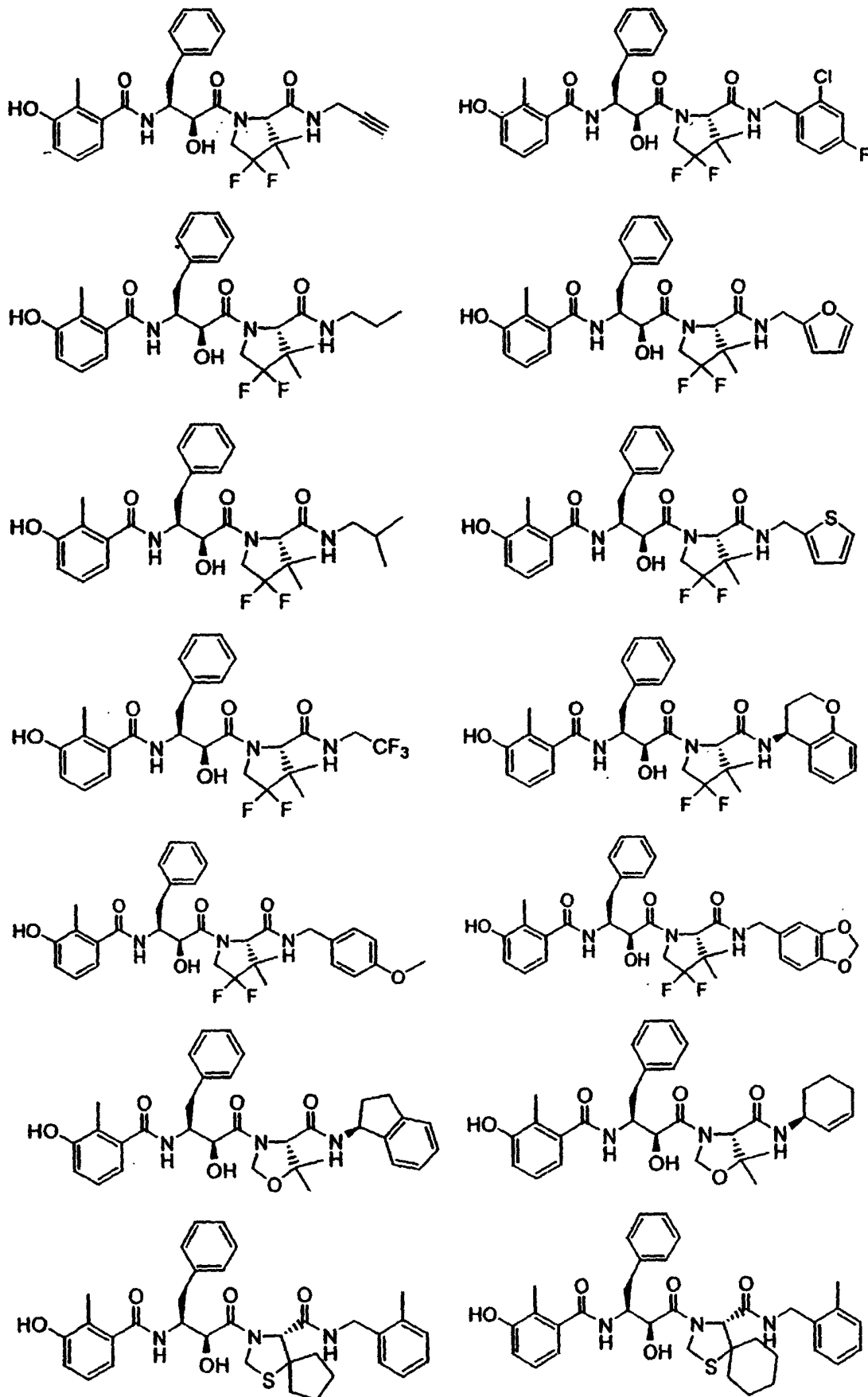


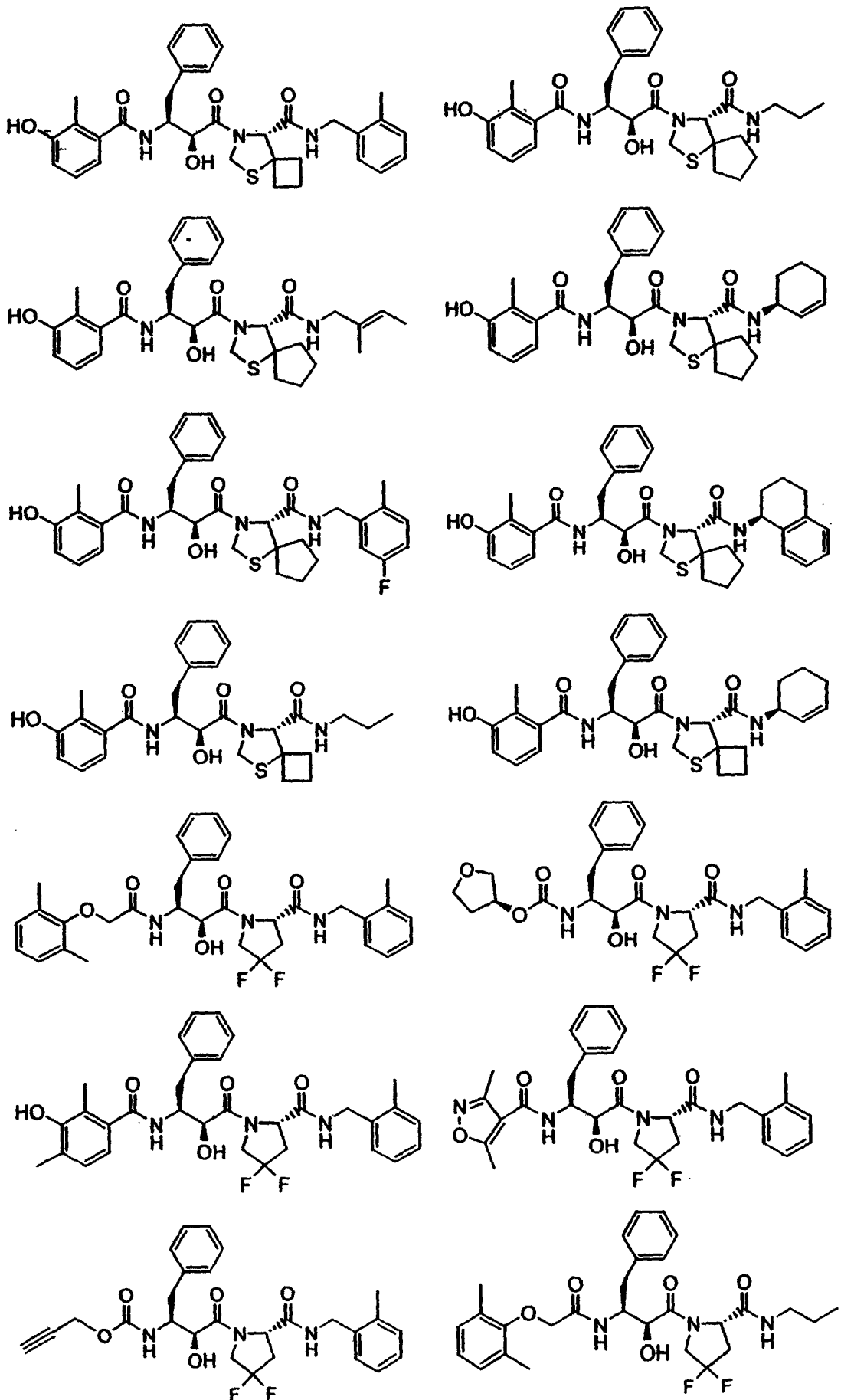


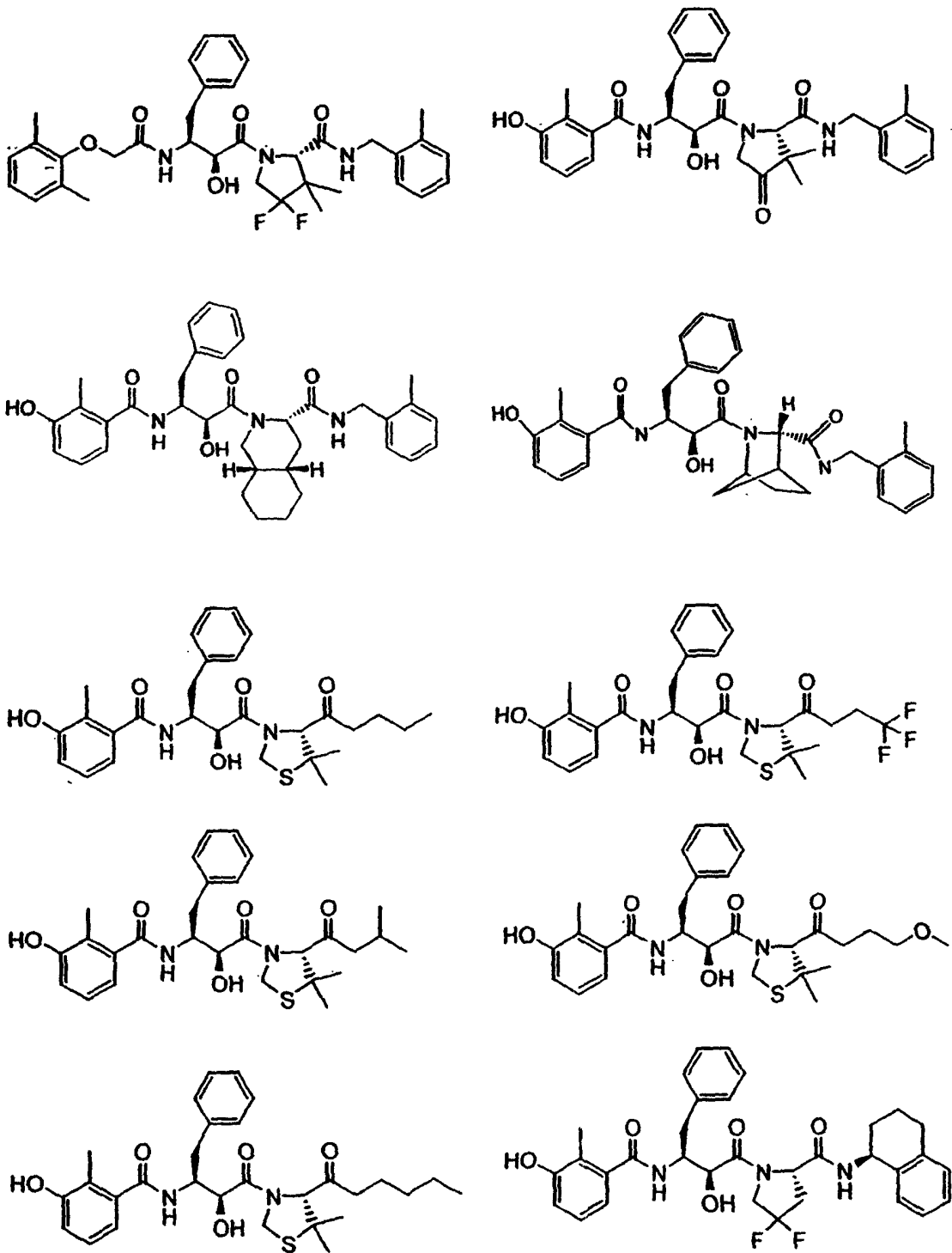


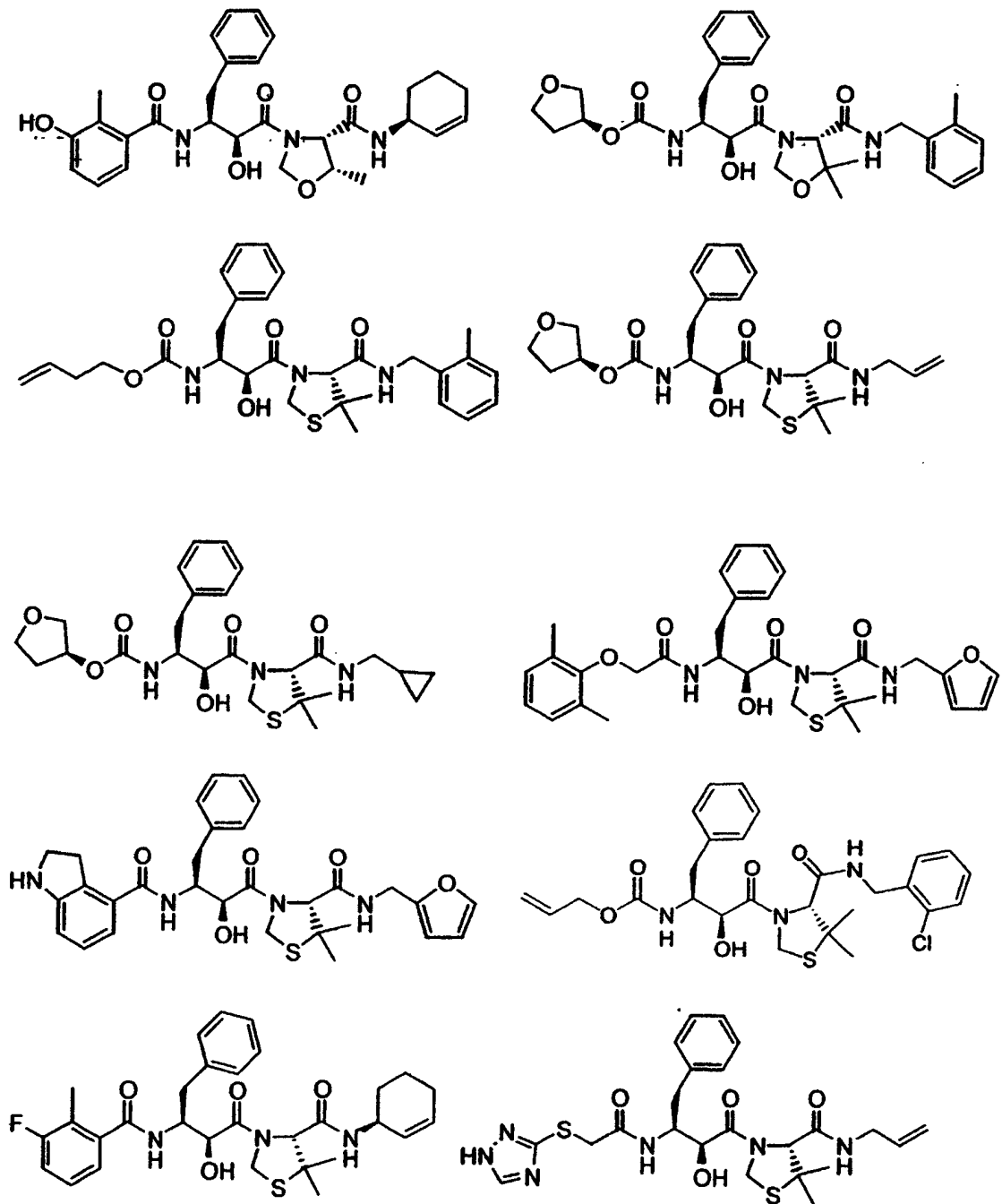




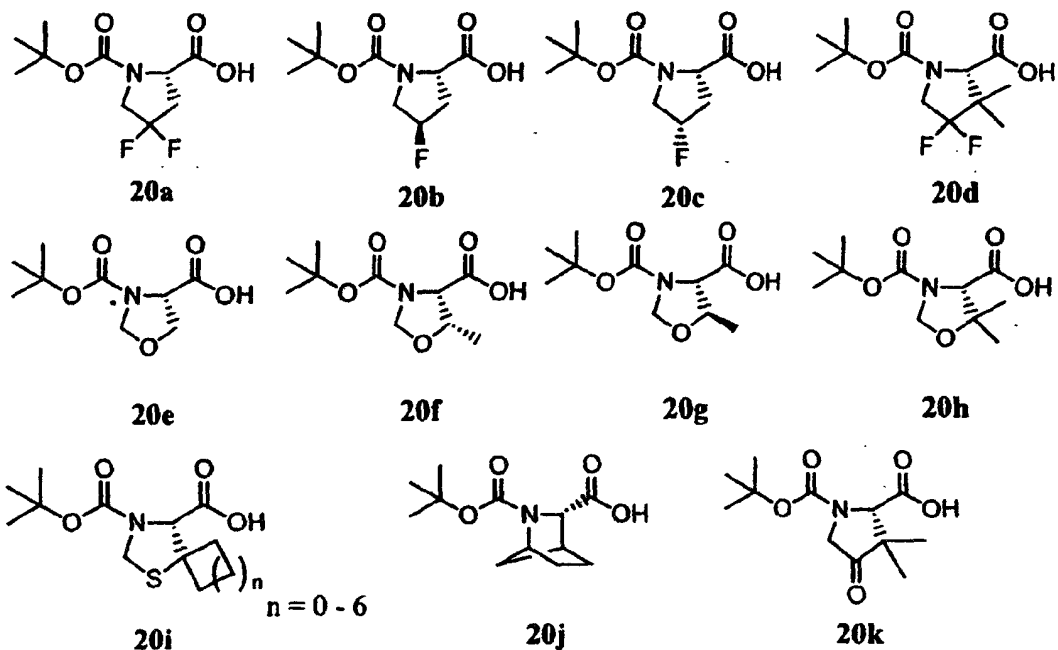








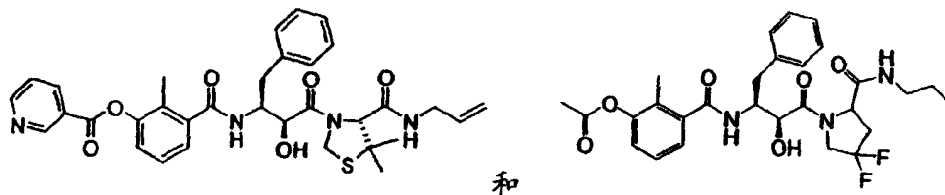
本发明还涉及通式 II 的用于合成通式 I 某些化合物的中间体:



本发明的 HIV 蛋白酶抑制剂化合物包括其前体药物、药物活性代谢物和药物上可接受的盐和溶剂合物。在优选的实施方案中，通式 I 的化合物、其前体药物、药物活性代谢物和药物上可接受的盐和溶剂合物均显示出 HIV-蛋白酶抑制活性，相当于 K_i 至少为 100 nM, EC_{50} 至少为 10 mM 或 IC_{50} 至少为 10 mM。优选本发明的化合物表现出 HIV-蛋白酶抑制活性，相当于 K_i 至少为 10 nM, EC_{50} 至少为 1 mM 或 IC_{50} 至少为 1 mM。更优选化合物本发明的化合物表现出对 HIV-突变株的抑制活性，相当于 K_i 至少为 100 nM, EC_{50} 至少为 10 mM 或 IC_{50} 至少为 10 mM。甚至更优选本发明的化合物表现出对 HIV 突变株的抑制活性，相当于 K_i 至少为 10 nM, EC_{50} 至少为 1 mM 或 IC_{50} 至少为 1 mM。

"前体药物"用以指在生理条件下或通过溶剂解或代谢成特定的药物活性化合物的化合物。前体药物可以是含有诸如、例如 $-CO_2R$ 、 $-PO(OR)_2$ 或 $-C=NR$ 这样可以在生理条件或通过溶剂解裂解的部分的

本发明化合物之一的衍生物。可以使用通过药物上可接受的溶剂解或裂解产物的任意合适的 R 取代基。可以按照常规步骤、通过用合适的试剂处理本发明例如含有酰氨基、羧酸或羟基部分的化合物来制备含有这类部分的前体药物。"药物活性代谢物"用以指通过特定化合物在体内的代谢产生的药物活性化合物。可以使用本领域中公知的技术、通过代谢研究测定属于上述通式的本发明化合物的前体药物和活性代谢物。例如,参见《前体药物设计》("Design of Prodrugs") (Bundgaard 编辑), 1985, Elsevier Publishers B. V., Amsterdam, The Netherlands。下面是可以在生理条件下、通过溶剂解或通过代谢转化成本发明化合物的前体药物实例:



"药物上可接受的盐"用以指保持游离酸和碱的生物有效性且非生物上不需要的乃至不理想的盐。药物上可接受的盐的实例包括硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐(甲磺酸盐)、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。"溶剂合物"用以指保持这类化合物生物有效性的特定化合物的药物上可接受的溶剂合物形式。溶剂合物的实例包

括含有水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺的本发明化合物。就属于固体的化合物、盐或溶剂合物而言，本领域技术人员可以理解本发明的化合物、盐和溶剂合物可以以不同晶形存在，所有这些晶形均落入本发明和具体通式的范围。

本发明还涉及抑制 HIV 蛋白酶活性的方法，该方法包括使所述蛋白酶与有效量的通式 I 化合物或其药物上可接受的盐、前体药物、药物活性代谢物或溶剂合物接触的步骤。例如，可以通过给予通式 I 的化合物或其药物上可接受的盐、前体药物、药物活性代谢物或溶剂合物来抑制哺乳动物组织内的 HIV 蛋白酶活性。更优选本发明的方法涉及抑制 HIV-蛋白酶活性。"治疗"用以指使通过抑制 HIV 蛋白酶活性缓解的哺乳动物、诸如人的疾病情况至少得到减轻。用于缓解疾病情况的治疗方法包括以任意通常可接受的方式使用本发明的化合物、例如用作预防药。可以通过任意本领域技术人员所公知的合适方法、包括体内和体外试验测定本发明化合物作为 HIV 蛋白酶活性抑制剂的活性。本文描述了用以活性测定的合适试验的实例。可以按照本领域技术人员可得到的给药方式给予通式 I 的化合物及其药物上可接受的前体药物、盐、活性代谢物和溶剂合物。适宜给药方式的解释性实例包括口服、鼻部、非肠道、局部、经皮和直肠。

可以将本发明通式 I 的化合物或其药物上可接受的盐、前体药物、药物活性代谢物或溶剂合物作为本领域技术人员认为合适的任意药物剂型形式的药物组合物给药。合适的药物剂型包括固体、半固体、液体或冻干制剂，诸如片剂、粉剂、胶囊、栓剂、混悬剂、脂质体和气溶胶。本发明的药物组合物还可以包括合适的赋形剂、稀释剂、媒介物和载体以及其它药物活性剂，这取决于应用或给药方式。通常可以由本领域技术人员确定药物组合物适宜药物剂型的可接受的制备方法。例如，可以按照药剂师常用的技术制备药物制剂，包括诸如对片剂而言必不可少的混合、成粒和压制这样的步骤；或根据需要混合、填充和溶解成分而得到口服、非肠道、局部、阴道内、鼻内、支气管内、眼内、耳内和/或直肠给药用所需产品。

本发明包括用于抑制 HIV 蛋白酶的**药物组合物**，包括有效量的本发明化合物和药物上可接受的载体。用于治疗 HIV 感染或用于治疗 AIDS 或 ARC 的**药物组合物**以及抑制 HIV 蛋白酶的方法和治疗 HIV 感染或治疗 AIDS 或 ARC 的方法也包括在本发明中。另外，本发明涉及包括治疗有效量的本发明化合物与治疗有效量的选自 1) HIV/AIDS 抗病毒药，2) 抗-感染药和 3) 免疫调节剂的 HIV 感染/AIDS 治疗剂的**药物组合物**。

本发明还包括如上所述的本发明化合物在制备用于(a)抑制 HIV 蛋白酶、(b)预防或治疗 HIV 感染或(c)治疗 AIDS 或 ARC 的药物中的应用。

本发明进一步包括如上所述的本发明任意 HIV 蛋白酶抑制性化合物与一种或多种选自 HIV/AIDS 抗病毒药、抗-感染药和免疫调节剂的 HIV 感染/AIDS 治疗剂在制备用于(a)抑制 HIV 蛋白酶、(b)预防或治疗 HIV 感染或(c)治疗 AIDS 或 ARC 的药物中的应用，所述的药物包括有效量的 HIV 蛋白酶抑制剂化合物和有效量的一种或多种所述治疗剂。

可以在所述的**药物组合物**中使用固体或液体药物上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。解释性固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。解释性液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐溶液和水。载体或稀释剂可以包括合适的缓释物质，诸如单独或含有蜡的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。当使用液体载体时，所述的制剂可以是糖浆、酏剂、乳剂、软胶囊、无菌注射液(例如溶液)或非水或含水液体混悬剂。药物组合物的剂量含有至少治疗有效量的活性化合物(即通式 I 的化合物或其药物上可接受的盐、前体药物、活性代谢物或溶剂合物)且优选由一个或多个药物剂量单位构成。可以根据通过抑制 HIV 蛋白酶活性介导的治疗需要、通过给予所述剂量的任意已知或适宜方法对哺乳动物、例如人体患者给予所选择的剂量，包括：局部给药，例如作为软膏或霜剂给药；口服给药；直肠给药，例如作为栓剂给

药；经注射的非肠道给药；或经阴道内、鼻内、支气管内、耳内或眼内输注的连续给药。"治疗有效量"用以指当根据需要对哺乳动物给药时足以达到治疗通过抑制一种或多种 HIV 蛋白酶变体活性而缓解的疾病情况的作用的本发明活性剂用量。治疗有效的本发明指定化合物的用量随诸如特定化合物、疾病情况及其严重程度、根据需要对哺乳动物的鉴定这样的因素改变，该用量通常可以由临床医师来决定。

本发明的化合物还用于制备和完成抗病毒化合物的筛选试验。例如，本发明的化合物用于分离对强抗病毒化合物而言为极佳筛选物质的酶突变体。此外，本发明的化合物用于建立或确定其它抗病毒药与 HIV 蛋白酶例如通过竞争性抑制的结合位点。因此，本发明的化合物是为这些目的而销售的商购产品。

一般合成方法

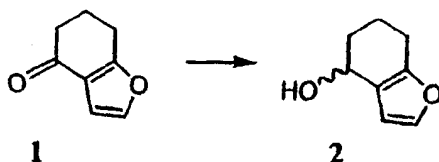
优选通过本发明的方法、包括如下所示的一般方法制备本发明的化合物。当化学结构中没有特别指定立体化学时，可以使用立体中心。还使用下列缩写：Boc (叔丁氧羰基)，Ac (乙酰基)，Cbz (苄氧羰基)，DMB (2,4-二甲氧苄基)，TBS (叔丁基二甲基甲硅烷基)，TBDPS (叔丁基二苯基甲硅烷基)，Ms (甲磺酸酯)，Ts (甲苯磺酸酯)，Bn (苄基)，和 Tr (三苯基甲基)。

除非另有说明，所有反应均在适度氩气正压力下的带有密封塞的烧瓶内进行。使用作为从相应供应商处得到的所有商品试剂和溶剂，但不包括如下试剂和溶剂：在使用前从二苯酮羧基钠中蒸馏四氢呋喃(THF)。在使用前从氯化钙中蒸馏二氯甲烷(CH_2Cl_2)。使用硅胶 60(Merck art. 9385)进行急骤层析。在 300 MHz 下使用 Varian UNITY PLUS 300 分光光度计记录 ^1H NMR。在以四甲基硅烷为内标的低场中以 ppm (δ)记录化学位移且以 Hertz 给出偶合常熟。使用 Perkin-Elmer 1600 系列 FTIR 分光计记录红外吸收光谱。由 Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA 进行元素分析。熔点未校准。

下文所述的一般方法 A-E 中所述的所有 P2'胺变化形式均为商购

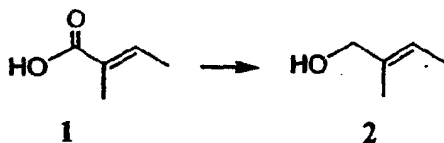
且直接使用或如下合成。

方法 A: 将酮类还原成醇类的有代表性步骤。



将 6,7-二氢-4-(5H)-苯并呋喃酮(1)(1.00 g 7.34 mmol)溶于甲醇(55 mL)。将该混合物冷却至 0℃ 并分次加入 NaBH₄(0.31 g, 8.08 mmol)。将该反应体系在 0℃ 下搅拌 2 小时, 此时蒸发甲醇。将残余物溶于 EtOAc 并倾入 NaHCO₃(饱和水溶液)且用 EtOAc(3 X 10 mL)提取。将合并的有机提取物用盐水(10 mL)洗涤, 通过短 Na₂SO₄ 管塞并在真空中浓缩至得到 2 (1.01 g, 99%, 为异构体混合物)、为淡黄色浓稠油状物, 其质量无需进一步纯化而足以用于下一步。Rf(50% EtOAc/己烷): 0.53。

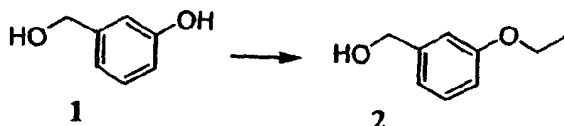
方法 B: 将酸类还原成醇类的有代表性的步骤。



将惕各酸(1) (20.0 g, 0.200 mol)溶于乙醚(80ml)并在 0℃ 下的 30 分钟内逐滴加入到 LiAlH₄(15.0 g, 0.417 mol)溶于乙醚(80 ml)所得到的混悬液中且将该反应混合物温至室温。3 小时后将该混合物重新冷却至 0℃ 并通过添加 H₂O(15 ml)、15% NaOH (15 ml)和 H₂O(15 ml)使该反应体系缓慢停止。过滤该反应混合物以除去颗粒状沉淀并用乙醚充

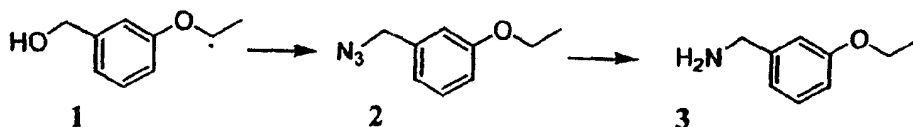
分洗涤。将滤液依次用 1N HCl、NaHCO₃(饱和水溶液)和盐水洗涤。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥并在真空中浓缩至得到(E)-2-甲基-丁-2-烯-1-醇(2)、为澄清油状物(12.8g, 74%)。

方法 C: 用于酚醇类烷基化的有代表性的步骤。



在环境温度下将 3-羟基苄醇(1) (0.500 g 4.03 mmol)溶于 DMF (2 mL)。加入乙基溴(0.900 mL, 12.1 mmol)和 K₂CO₃ 细粉(2.78 g, 20.1 mmol)并将该反应混合物搅拌 5 小时。然后在真空中除去 DMF 并使残余物分配在 EtOAc 与 H₂O 之间且用 EtOAc(3 X 10 mL)提取。将有机层用盐水(10 mL)洗涤并通过短 Na₂SO₄ 管塞。在真空中除去溶剂而得到 2 (0.55 g, 90%)、为淡黄色浓稠油状物, 其质量无需进一步纯化而足以用于下一步。R_f (40% EtOAc/己烷): 0.69。

方法 D: 将醇类转化成胺类的有代表性的步骤。

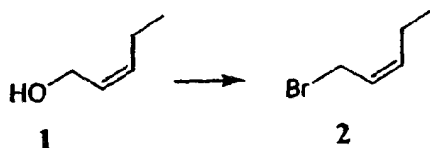


在环境温度下将 3-乙氧基-苄基-甲醇(1) (1.23 g 8.08 mmol)溶于 CH₂Cl₂(10 mL) 并加入二苄基磷酰基叠氮化物(azide)(2.67g, 9.70 mmol)和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(1.45 mL, 9.70 mmol)。将该化合物搅拌 5 小时, 此时在真空中除去 CH₂Cl₂ 并使粗残余物分配在 EtOAc 与 H₂O 之间且用 EtOAc(3 X 10mL)提取。将合并的有机层用(10

mL)洗涤、通过短 Na_2SO_4 管塞且在真空中浓缩而得到黄色油状物,使其直接上硅胶闪蒸塔并用 10% EtOAc/己烷快速洗脱。在真空中除去溶剂而得到叠氮化物 2 (1.43 g, 84%)、为无色油状物。Rf(30% EtOAc/己烷): 0.79。

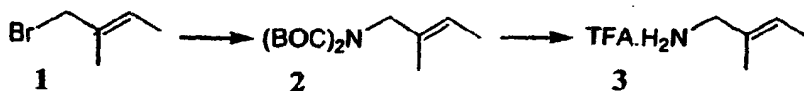
将 1-叠氮基甲基-3-乙氧基-苯(2) (1.19 g 6.71 mmol)溶于 MeOH (15 mL)并加入钨 10%/湿活性炭(按重量计 20%)。使该反应体系在 40PSI 下的帕尔氢化器中氢化 30 分钟。然后通过压紧的 C 盐过滤黑色混悬液并在真空中除去甲醇而得到胺 3 (0.88 g, 88%)、为淡黄色浓稠油状物,质量无需进一步纯化而足以用于偶联反应。

方法 E: 将醇类转化成溴化物的有代表性的步骤。



将顺式-2-戊烯-1-醇(1)(1.00 g, 11.6 mmol)和四溴化碳(3.85 g, 13.9 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (75 mL)。将该混合物冷却至 0°C 并逐滴加入溶于 CH_2Cl_2 (50 mL)的三苯膦(3.65 mL, 13.9 mmol)。将该混合物温至室温并搅拌过夜。在真空中除去 CH_2Cl_2 并使粗残余物直接上硅胶闪蒸塔且用 20% EtOAc/己烷快速洗脱。在真空中除去溶剂而得到溴化物 2 (1.53 g, 88%)、为无色挥发性油状物。Rf (30% EtOAc/己烷): 0.89。

方法 F: 将溴化物转化成胺类的有代表性的步骤。

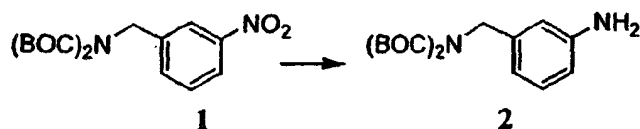


在环境温度下将溴化物 1 (3.00 g, 20.1 mmol)、二叔丁基-亚氨基二

甲酸酯(4.8 g, 22mmol)和 K_2CO_3 (3.10 g, 80.4 mmol)溶于 DMF (30ml) 所得到的混合物搅拌过夜。使该混合物分配在 1N HCl 与 EtOAc 之间。将有机层用 H_2O 和盐水洗涤、然后用 $NaSO_4$ 干燥。在真空中浓缩而得到黄色油状物，此时通过闪蒸塔色谱法对其进行纯化(己烷 - 5% EtOAc/己烷梯度)而得到被保护胺 2、为澄清油状物(2.0g, 35%)。

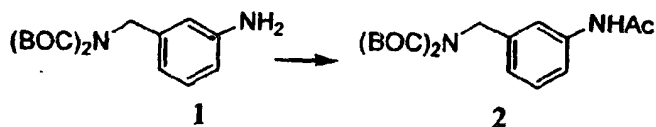
在环境温度下将二 BOC 胺 2 (2.0 g, 7.0 mmol)、三氟乙酸(2.7 ml, 35 mmol)和 CH_2Cl_2 (40 ml)的混合物搅拌过夜。在真空中浓缩该反应混合物而得到(E)-2-甲基-丁-2-烯胺(3)的 TFA 盐。

方法 G: 通过氢化还原芳香硝基的有代表性的步骤。



将化合物 1 (2.04, 5.79 mmol)溶于 EtOAc (20 mL)并加入钯 10%/湿活性炭(按重量计 20%)。使该反应体系在 45PSI 下的帕尔氢化器中氢化 4 小时。然后通过压紧的 C 盐过滤黑色混悬液并在真空中除去甲醇而得到苯胺 2 (1.65 g, 88%)、为淡黄色浓稠油状物，质量无需进一步纯化而足以用于乙酰化反应。

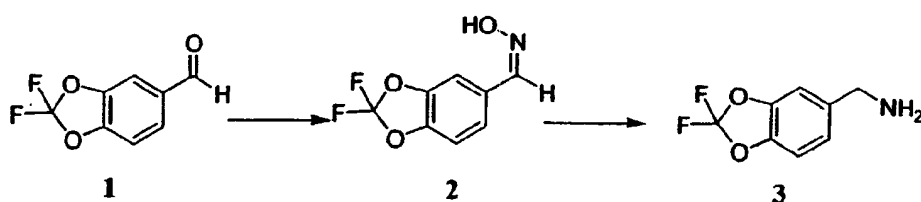
方法 H: 苯胺类乙酰化的有代表性的步骤。



在环境温度下将苯胺 1 (1.65 g, 5.12 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (25 mL)。加入乙酰氯(0.48 g, 6.14 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.79 g, 6.14 mmol)

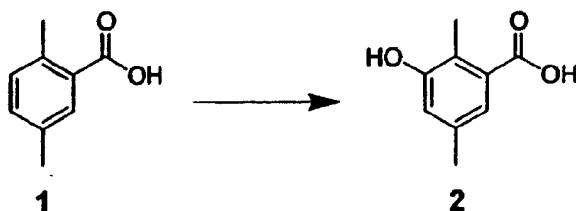
并将该反应体系搅拌过夜。在真空中除去 CH_2Cl_2 并使粗残余物分配在 EtOAc 与 5% KHSO_4 之间且用 EtOAc (3 X 10 mL) 提取。将合并的有机提取物用 NaHCO_3 (饱和水溶液, 10 mL)、盐水 (10 mL) 洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂而得到橙色油状物, 其质量无需进一步纯化而足以用于下一步。Rf (50% EtOAc/己烷): 0.42。

方法 I: 将醛类还原成胺类的有代表性的步骤。



将羟基胺盐酸盐 (758 mg, 10.7 mmol) 和吡啶 (2.16 mL) 加入到 2,2-二氟-5-甲酰基苯并间二氧杂环戊烯 (1) (2.00 g, 10.7 mmol) 溶于 MeOH (10 mL) 所得到的溶液中。18 小时后在真空中除去 MeOH。将该反应混合物用 EtOAc 稀释并依次用 H_2O 、10% w/v CuSO_4 和盐水洗涤且然后用 MgSO_4 干燥。在真空中浓缩该溶液。通过使用 20% EtOAc/己烷的柱层析法纯化羟基亚胺而得到 1.37 g (产率 64%) 的白色固体。然后如上所述使亚胺进行 LAH 还原而得到胺 3。

方法 J: 使取代的苯甲酸羟基化的有代表性的步骤



将 2,5-二甲基-苯甲酸 (1) (20 g, 133 mmol) 溶于浓 H_2SO_4 (30 mL) 和

发烟 H_2SO_4 (20% SO_3 , 70 mL)。将该反应混合物加热至 110°C 下 2 小时。冷却后将该溶液谨慎倾入冰 H_2O (400 mL) 烧杯中且然后用 20% NaOH 水溶液 (400 mL) 中和。在真空中除去部分 H_2O ，直到开始形成白色盐混合物。将该固体收集在烧结玻璃漏斗上且然后在真空烘箱中干燥。将干燥的盐混合物与 KOH (160 g) 一起放置在陶瓷坩锅中并使用丁烷火炬将它们彼此熔化 0.5 小时。冷却后，将熔融的固体溶于 H_2O (300 mL) 并用浓 HCl (300 mL) 酸化。用 EtOAc (3 x 200 mL) 从该水溶液中提取产物。将合并的有机层用盐水洗涤 (100 mL) 并用 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂并用 20% $\text{EtOAc}/\text{CHCl}_3$ 使固体残余物重结晶 4 次而得到 3-羟基-2,5-二甲基-苯甲酸(2)、为淡棕色固体 (9.8 g, 44%)

$^1\text{H NMR}$ (丙酮 $-\text{d}_6$) δ 10.93 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

参考文献-Fujiwara, A. N.; Acton, E. M. 《加拿大化学杂志》(CAN. J. CHEM.) 1970,48,1346-1349.

Charlesworth, E. H.; Levene, L. 《加拿大化学杂志》(Can. J. Chem.) 1963,41,1071-1077.

合成相应序号实施例的下列胺类：

实施例 A35 和实施例 A36



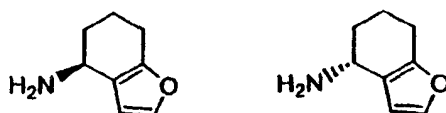
如上述方法 A 所述通过还原相应的酮、随后转化成叠氮化物且如上述方法 D 所述还原而得到胺。使该异构体混合物与手性噻唑烷核偶联并分离。

实施例 A37 和实施例 A38



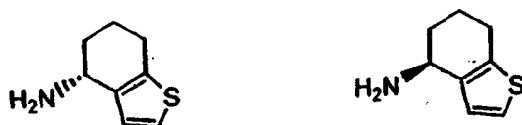
如实施例 A35 和 A36 所述得到胺，在噻唑烷阶段分离非对映体。

实施例 A84 和实施例 A85



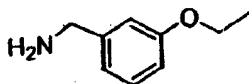
如实施例 A35 和 A36 所述得到胺，在噻唑烷阶段分离非对映体。

实施例 A86 和实施例 A87



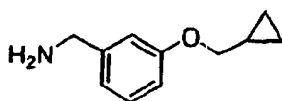
如实施例 A35 和 A36 所述得到胺，在噻唑烷阶段分离非对映体。

实施例 A43



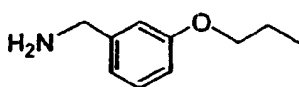
通过如上述方法 C 中所述用乙基溴使 3-羟基苯醇烷基化而得到胺，随后如上述方法 D 中所述将醇转化成胺而得到所需胺。

实施例 A44



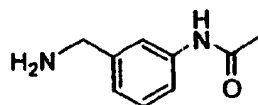
如实施例 A43 所述使用环丙基烷基化试剂得到胺。

实施例 A93



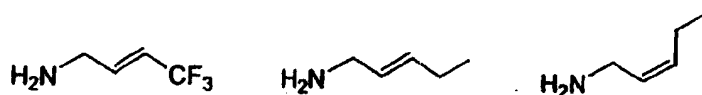
如实施例 A43 所述使用丙基溴作为烷基化试剂得到胺。

实施例 A67



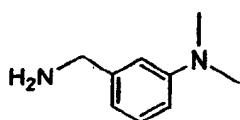
如上述方法 F 中所述用二 BOC 胺取代 3-硝基苄基溴上的溴化物而得到胺。将硝基部分还原成苯胺(上述方法 G)、随后乙酰化(上述方法 H)并除去 BOC(上述方法 F)而得到所需胺。

实施例 A72、实施例 A73 和实施例 A80



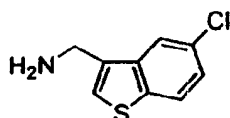
如上述方法 E 中所述通过转化相应的伯胺而得到胺。用二 BOC 胺取代溴化物并用 TFA 脱保护(上述方法 F)而得到所需胺。

实施例 A77



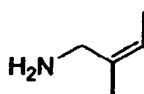
如上述方法 D 中所述由 3-二甲氨基苄醇生成胺。

实施例 A48



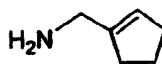
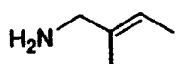
通过溴化相应的甲基化合物生成胺(Nussbaumer, P.,等《药物化学杂志》(J. Med Chem.), 1991,34,65-73)。通过对溴化物进行叠氮化物取代、随后如上述方法 D 中所述还原而将溴化物转化成胺。

实施例 A69



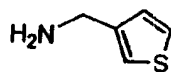
通过将相应的甲酯还原成伯醇而生成胺(Wipf, 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1994,59,4875-86)。转化成溴化物(上述方法 E)、随后用二 BOC 胺取代并脱保护(上述方法 F)而得到所需胺。

实施例 A70 和实施例 A71



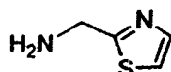
由相应的羧酸生成胺。如上述方法 B 中所述还原酸、随后如上述方法 E 中所述进行溴化物取代而得到一代溴化物。按照上述方法 F 中所述的步骤将该溴化物转化成伯胺。

实施例 A74



如上述方法 D 中所述由伯醇生成胺。

实施例 A76



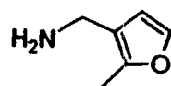
首先通过用硼氢化钠将相应的醛还原成伯醇而得到胺(Dondoni, 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1995,60,4749-54.)。然后如上述方法 D 中所述将醇转化成胺。

实施例 A82 和实施例 A83



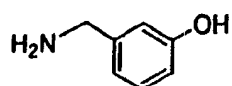
通过如上述方法 D 中所述转化伯醇而得到胺。四氢呋喃胺(实施例 A83)为 A82 过度还原的副产物。

实施例 A91



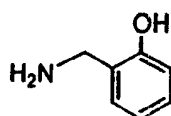
由相应的羧酸生成胺。如上述方法 B 中所述还原所述酸而得到伯醇。然后使用上述方法 D 中所述的步骤将该醇还原成胺。

实施例 A92



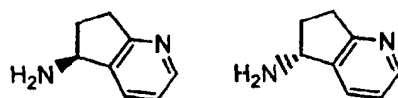
由 3-苄氧基苄醇生成胺。使用如上所述的方法 D 经较长时间氢化转变成叠氮化物并还原该叠氮化物和苄基保护基。

实施例 A94



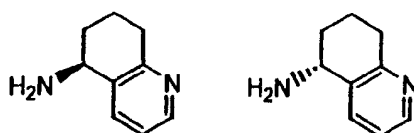
通过 LiAlH_4 还原 2-氨基苯酚生成胺(Ludeman, S. M.,等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 1975,18,1252-3.)。

实施例 A88 和实施例 A89



由相应通过 Haunz 的方法(Huanz, 等《合成通讯》(Synth. Commun.) 1998,28,1197-1200.)制备的手性酮生成胺。使用如上所述的方法 A 将酮还原成作为异构体混合物的醇。通过上述方法 D 中所述的步骤将该混合物转化成胺的混合物。使该胺与噻唑烷核偶联为混合物且然后分离而得到实施例 A88 和 A89。

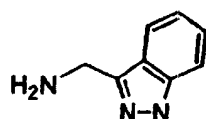
实施例 A78 和实施例 A79



由相应通过 Bell 的方法(Bell 等《药物化学杂志》(J. Med Chem.)

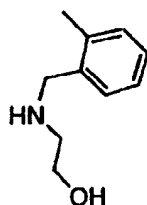
1998,41,2146-63.)制备的手性酮生成胺。使用如上所述的方法 A 将酮还原成作为异构体混合物的醇。通过上述方法 D 中所述的步骤将该混合物转化成胺的混合物。使该胺与噻唑烷核偶联为混合物且然后分离而得到实施例 A78 和 A79。

实施例 A81



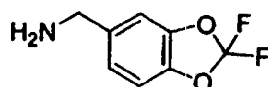
由相应的羧酸生成胺。使用上述方法 A 中所述的步骤还原所述酸而得到伯醇，使用 Onda 的方法(Onda, M.等《化学药物简报》(Chem. Pharm. Bull.) 1971,10,2013-19.)将其转化成溴化物。然后使用上述方法 F 中所述的步骤将该溴化物转化成胺。

实施例 A110



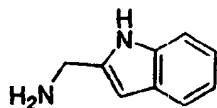
通过使邻甲苯甲醛与 2-氨基乙醇缩合、随后用硼氢化钠还原而得到胺(Tetrahedron Assym. 1997, 8, 2367-74.).

实施例 A103



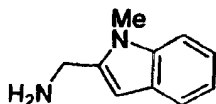
通过上述方法 I 中所述的还原氨基化步骤由相应的醛得到胺。

实施例 A105



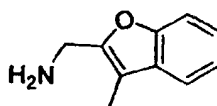
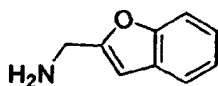
通过将相应的甲酯还原成伯醇而得到胺(Wipf, 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1994,59,4875-86.)。通过上述方法 D 中所述的步骤将醇还原成胺。

实施例 A107



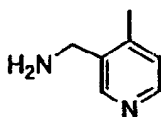
通过如上述方法 A 中所述将相应的羧酸还原成伯醇而得到胺。使用上述方法 D 中所述的步骤将醇转化成胺。

实施例 A106 和实施例 A97



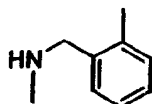
通过使用硼烷将相应的羧酸还原成伯醇而得到胺。使用上述方法 D 中所述的步骤将醇转化成胺。

实施例 A46



通过使乙酰乙酸乙酯与氨基乙酰胺缩合而得到胺、随后与磷酰氯反应得到 3-氨基-2,5-二羟基-4-甲基吡啶。用二氯化钨氢化而得到 3-氨基-4-甲基吡啶, 将其在氨和乙醇中用阮内镍氢化而得到所需胺(《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1959,25,560.)。

实施例 A10

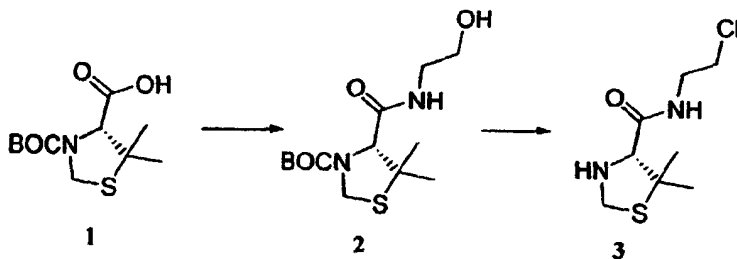


通过与相应的醛进行还原氨基化而得到胺(《药物学报》(Arch. Pharm.) 1987,320,647-54.)。

实施例 A109



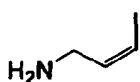
如下在噻唑烷核上形成胺:



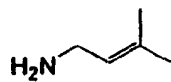
向冷却至 0℃ 的 BOC-DMTA 1 (1.0 g, 3.8 mmol) 溶于 EtOAc (10 ml) 所得到的溶液中加入二苯基氯磷酸酯(1.0 ml, 4.2 mmol)、随后加入三乙胺(0.59 ml, 4.2 mmol)。将该混合物搅拌 1 小时, 此时加入三乙胺(0.59 ml, 4.2 mmol)和乙醇胺(0.25 ml, 4.2 mmol)。在环境温度下将该反应体系保持搅拌过夜且然后分配在 1N HCl 和 EtOAc 之间。用 NaHCO₃(饱和水溶液)和盐水洗涤有机层。将该有机层用 Na₂SO₄ 干燥

并在真空中浓缩而得到淡黄色油状物 2。在室温下将该油状物与亚硫酸氯(2 ml)一起搅拌 45 分钟。在真空中浓缩该混合物并使残余物分配在 1N NaOH 与 EtOAc 之间。用 1N HCl (2 x 20 ml)提取有机层。将合并的水层用 1N NaOH 进行碱化且然后用 EtOAc (3 x 60 ml)提取。用盐水洗涤有机层、用 Na₂SO₄ 干燥并在真空中浓缩而得到(R)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(2-氯-乙基)-酰胺 3、为澄清油状物(0.39 g, 55%)。

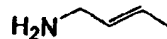
如下制备下列胺：



实施例 A65

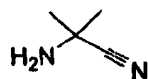


实施例 A66



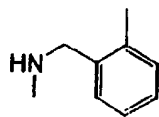
实施例 A75

按照 Carlsen, H. J.在《杂环化学杂志》(J. Heterocycle Chem.) 1997,34,797-806 中所述制备上述胺。



实施例 A90

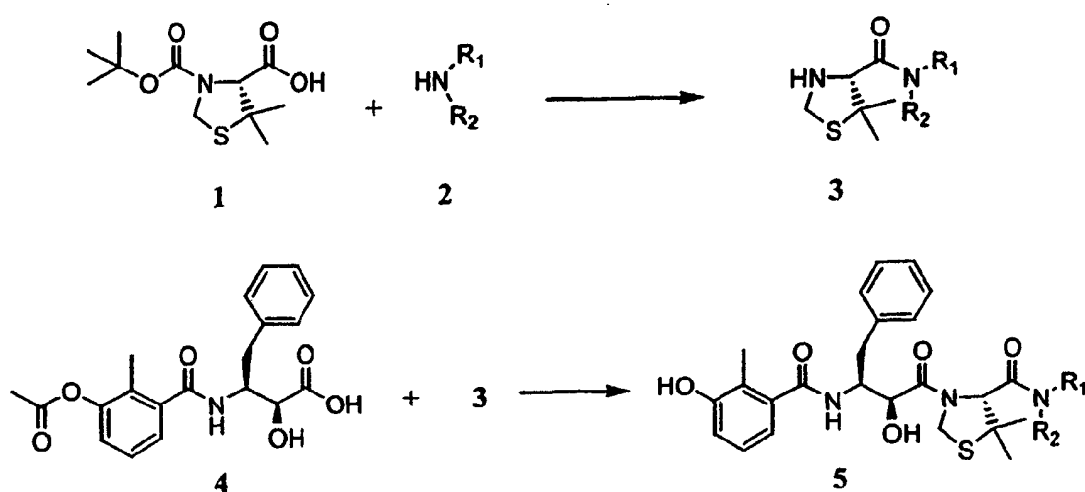
按照 O'Brien, P. M.在《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 1994, 37, 1810-1822 中所述制备上述胺。



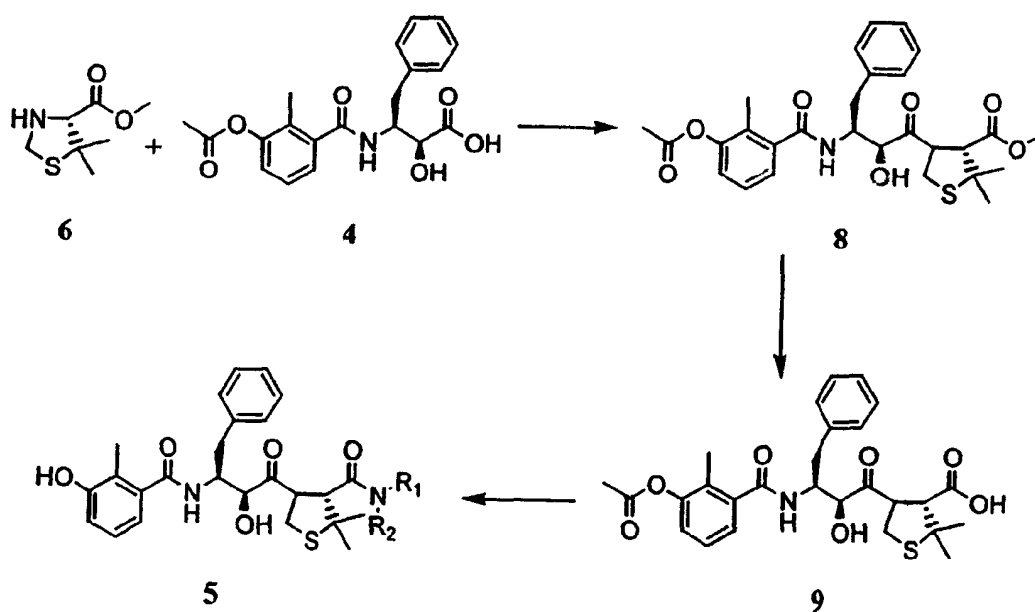
实施例 A 10

按照 Weinheim, G.在《药物学报》(Arch. Pharm.) 1987, 320,647-654 中所述制备上述胺。

一般方法 A



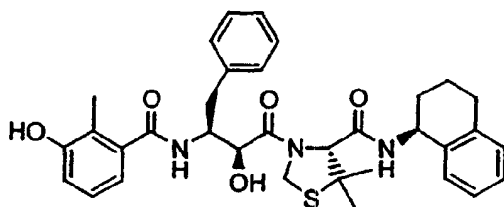
如下用通式结构 5 合成化合物。使用两步过程使 boc-保护的噻唑烷甲酸 1 与所需的胺 2 偶联而得到氨基酰胺 3。该过程包括在有二苯基氯磷酸酯或 HATU 存在的情况下用 2 处理 1、随后接触甲磺酸。通过对 3 和 4 进行以 DCC 为介体的偶联、随后对 P2 苯酚进行脱保护而得到最终的化合物 5。通过急骤层析法或制备型 HPLC 纯化最终的化合物。



用于通式结构 5 的可选手段如下。在碳化二亚胺反应条件下使噻唑烷酯 6 与酸 7 偶联而得到产物 8，通过适度碱水解将其转化成酸 9。使酸 9 与各种胺合并，随后使用二苯基磷酰基氯化物裂解 P2 乙酸酯而得到最终的化合物 5。通过急骤层析法或制备型 HPLC 纯化产物。

具体方法 A

实施例 A1: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰胺



如下制备标题化合物。将(R)-5,5-二甲基-噻唑烷-3,4-二甲酸 3-叔丁酯 1 (0.3 g, 1.15 mmol)溶于 EtOAc (3 mL)并冷却至 0 °C。加入二苯基氯磷酸酯(0.26 mL, 1.26 mmol)、随后加入 TEA (0.18 mL, 1.26 mmol)。将该反应体系在 0 °C 下搅拌 1 小时并用(S)-1,2,3,4-四氢-1-萘胺(0.19 g, 1.26mmol)处理。将该反应混合物在室温下搅拌过夜、然后分配在 1 N HCl(5 mL)与 EtOAc (10 mL)之间。用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤有机层、用 Na₂SO₄干燥并浓缩至得到淡黄色油状物。将所得粗油 EtOAc (5 mL)并冷却至 0 °C。加入甲磺酸(0.36 mL, 5.32 mmol)并将该溶液在 0 °C 下搅拌 15 分钟、然后在室温下搅拌 1 小时。将该混合物重新冷却至 0 °C 并用 5%Na₂CO₃(5 mL)使该反应骤停、然后用 (10 mL)提取。用盐水洗涤有机层、用 Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩而得到 3、为黄色油状物。将该黄色油状物 3 (0.34 g, 1.15 mmol)溶于 EtOAc (12 mL)。加入 AMB-AHPBA 4 (0.40 g, 1.09 mmol)、随后加入 HOBt (0.15 g, 1.09 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时、然后冷却至 0 °C。

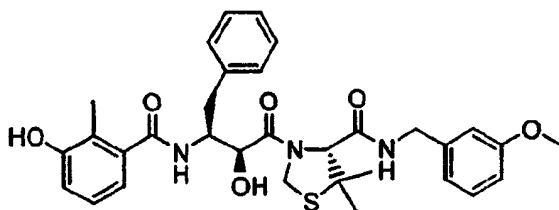
缓慢加入 DCC (0.24 g, 1.15 mmol) 的 EtOAc(6ml) 溶液。将该混合物温至室温并搅拌过夜。将该混合物过滤并用 1N HCl(10 mL)、饱和 NaHCO₃(10 mL)、盐水(10 mL) 洗涤滤液、用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩至得到粗白色固体(混有 DCU)。通过急骤层析法除去 DCU (30% - 50% EtOAc 的己烷溶液) 而得到白色固体, 将其溶于 MeOH(2 mL) 并用 4N HCl 的 1,4-二噁烷(0.26 mL, 1.1 mmol) 溶液处理。将该反应体系在室温下搅拌过夜、然后分配在 1N HCl (10 mL) 与 EtOAc (10 mL) 之间。用 NaHCO₃ 洗涤有机层、用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩至得到残余物, 将其通过急骤层析法纯化(60% EtOAc 的己烷溶液) 而得到标题化合物、为白色固体:

mp = 125-126 °C; IR (cm⁻¹)

3320, 2932, 1704, 1644, 1530, 1454, 1361, 1284; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.6, 1H), 8.21 (d, J = 8.8, 1H), 7.35-6.91 (m, 10H), 6.76 (d, J = 8.0, 1H), 6.54 (d, J = 7.5, 1H), 5.34 (d, J = 6.0, 1H), 5.13 (d, J = 9.0, 1H), 5.02 (d, J = 9.0, 1H), 4.60-4.30 (m, 4H), 2.81-2.68 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.78-1.60 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3 H);

对 C₃₄H₃₉N₃O₅S 1.5H₂O 计算的元素分析值: C, 64.95; H, 6.73; N, 6.68. 测定值: C, 64.88; H, 6.31; N, 6.18.

实施例 A2 : (R)-3-((2S,3R)-2-羟基-3-{{1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基}-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸[3-甲氧基-苄酰胺

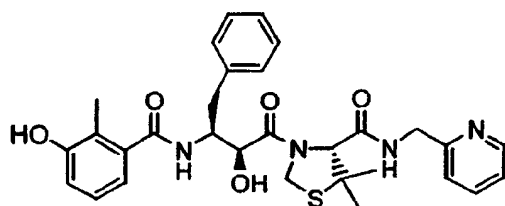


白色固体:

mp 108-110 °C; IR (净 , cm^{-1}) 3310, 2965, 1644, 1586, 1531, 1455, 1359, 1284; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.40 (t, $J=6.0$, 1H), 8.09 (d, $J=8.1$, 1H), 7.31-6.52 (m, 12H), 5.49 (d, $J=6.0$, 1H), 5.12 (d, $J=9.3$, 1H), 5.00 (d, $J=9.3$, 1H), 4.44-4.35 (m, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.09 (dd, $J=15.0, 6.0$, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.87-2.67 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);
对 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 75\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 63.50; H, 6.41; N, 6.94.
测定值: C, 63.60; H, 6.23; N, 6.80.

通过上述具体方法、使用所需的胺 2 制备下列实施例。

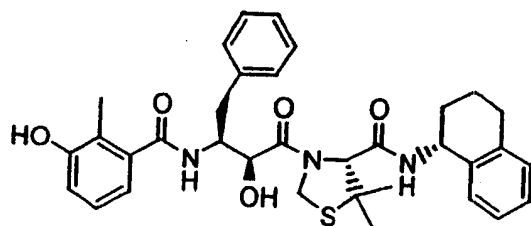
实施例 A3: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(吡啶-2-基)-酰胺



IR (净 cm^{-1}) 3315, 1642, 1529, 1437, 1372, 1284; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.59 (t, $J=5.0$, 1H), 8.45 (d, $J=4.0$, 1H), 8.15 (d, $J=8.2$, 1H), 7.65 (td, $J=7.5, 1.8$, 1H), 7.39 (d, $J=7.9$, 1H), 7.29-7.11 (m, 7H), 6.93 (t, $J=7.7$, 1H), 6.77 (d, $J=8.1$, 1H), 6.54 (d, $J=7.0$, 1H), 5.51 (d, $J=6.6$, 1H), 5.15 (d, $J=9.2$, 1H), 5.03 (d, $J=9.2$, 1H), 4.50-4.26 (m, 5H), 2.87-2.68 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值:
585.2148; 测定值: 585.2141.

实施例 A4 : 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(1,2,3,4-四氢-萘 1-基)-酰胺

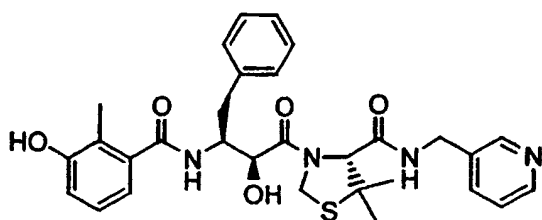


白色固体:

mp = 123-125 °C; IR (cm⁻¹) 3314, 2932, 1704, 1644, 1584, 1530, 1454, 1360, 1284; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.6, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.38-6.90 (m, 10H), 6.77 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.45 (d, *J* = 6.0, 1H), 5.45 (d, *J* = 6.0, 1H), 5.02 (d, *J* = 9.0, 1H), 4.99 (d, *J* = 9.0, 1H), 5.11-4.40 (m, 4H), 2.90-2.69 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.77-1.58 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.42 (s, 3H);

对 C₃₄H₃₉N₃O₅S · 1.25H₂O 计算的元素分析值: C, 65.42; H, 6.70; N, 6.73. 测定值: C, 65.41; H, 6.46; N, 6.60.

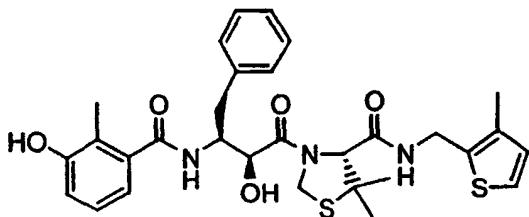
实施例 A5: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺



IR (净 cm⁻¹) 3310, 2931, 1642, 1537, 1455, 1373, 1279; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.55-8.50 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.30-7.14 (m, 6H), 6.94 (t, *J* = 7.5, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.1, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.7, 1H), 5.51 (d, *J* = 6.6, 1H), 5.14 (d, *J* = 9.2, 1H), 5.03 (d, *J* = 9.2, 1H), 4.49-4.41 (m, 4H), 4.18 (dd, *J* = 15.4, 5.5, 1H), 2.85-2.67 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.31 (s, 3H);

$C_{30}H_{35}N_4O_5S(M+H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值:
563.2323; 测定值 563.2337.

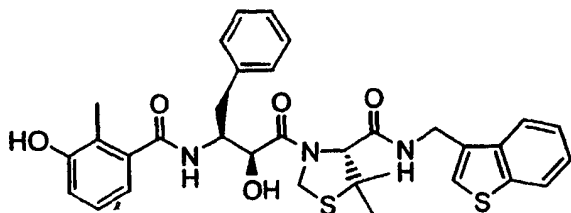
实施例 A6: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸甲基-(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-酰胺



IR (净或 KBr cm^{-1}) 3150, 3000, 2942, 2187, 1712, 1600, 1567, 1505; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.44 (t, $J=7.98$, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.34-7.13 (m, 5H), 6.93 (t, $J=7.9$, 1H), 6.78 (d, $J=7.7$, 1H), 6.53 (d, $J=7.1$, 1H), 5.45 (d, $J=7.0$, 1H), 5.12 (dd, $J=7.8$, 8.2 1H), 4.51-4.31 (m, 4H), 2.86-2.67 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

对 $C_{30}H_{35}N_3O_5S_2$ 计算的元素分析值: C, 61.94 H, 6.06 N, 7.22. 测定值: C, 62.38 H, 6.23, N, 7.17.

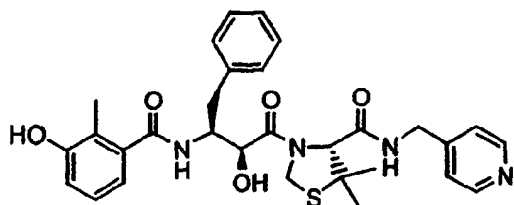
实施例 A7: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(苯并[b]三氟-3-基甲基)-酰胺



IR (净 cm^{-1}) 3401, 2931, 1637, 1531, 1455, 1367, 1284, 1108; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.52 (t, $J = 5.7$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.93 (d, $J = 6.4$, 1H), 7.86 (d, $J = 6.9$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35-7.11 (m, 7H), 6.94 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.56 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.47 (d, $J = 5.0$, 1H), 5.16 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.02 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.67 (dd, $J = 15.2$, 5.9, 1H), 4.47-4.34 (m, 4H), 2.89-2.70 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 640.1910, 测定值 640.1919; 对 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 62.34; H, 5.87; N, 6.61. 测定值: C, 62.93; H, 5.80; N, 6.57.

实施例 A8: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(吡啶-4-基甲基)-酰胺

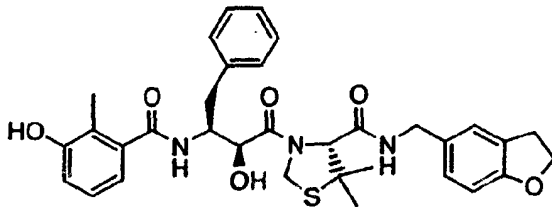


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.55 (t, $J = 6.2$, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.13 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.30-7.19 (m, 7H), 6.94 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.77 (d, $J = 7.7$, 1H), 6.54 (d, $J = 7.1$, 1H), 5.54 (d, $J = 6.8$, 1H), 5.15 (d, $J = 9.1$, 1H), 5.02 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.48-4.13 (m, 5H), 2.87-2.68 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 585.2142, 测定值 585.2153.

实施例 A9: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-

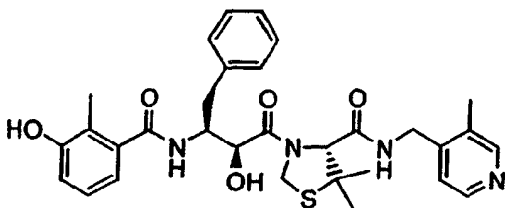
氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-酰胺



IR (净, cm^{-1}) 3330, 2919, 1643, 1490, 1443, 1367, 1284, $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.32-7.09 (m, 6H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.68-6.53 (m, 2H), 5.45 (d, $J = 6.2$, 1H), 5.12 (d, $J = 8.8$, 1H), 5.00 (d, $J = 8.9$, 1H), 4.50-4.39 (m, 6H), 4.29 (dd, $J = 14.5, 6.2$, 1H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (s, 3H);

$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 626.2295; 测定值 626.2283.

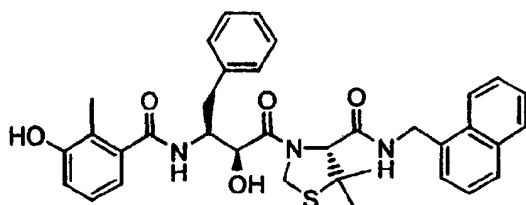
实施例 A10: [3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基]-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(3-甲基-吡啶-4-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.47 (t, $J = 6.0$, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.32-7.14 (m, 6H), 6.94 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 1.0$, 1H), 6.55 (dd, $J = 7.7, 1.0$, 1H), 5.49 (d, $J = 6.7$, 1H), 5.16 (d, $J = 9.1$, 1H), 5.03 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.51-4.38 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.13 (dd, $J = 16.4, 5.1$, 1H), 2.88-2.69 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);

$C_{31}H_{37}N_4O_5S(M + Na)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 577.2485; 测定值 577.2463; 对 $C_{31}H_{36}N_4O_5S \cdot 0.3H_2O$ 计算的元素分析值: C, 63.96; H, 6.34; N, 9.63; S, 5.51. 测定值: C, 63.95; H, 6.42; N, 9.51; S, 5.22.

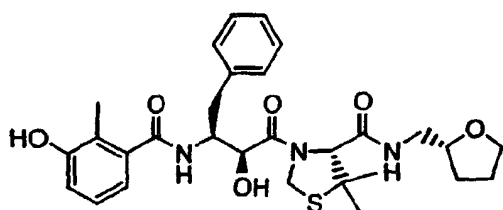
实施例 A11: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(萘-1-基甲基)-酰胺



IR (净 cm^{-1}) 3425, 1643, 1531, 1455, 1378, 1290, 1108, 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.50 (t, $J = 5.9$, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$, 2H), 8.07 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.90 (d, $J = 7.1$, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.54-7.12 (m, 9H), 6.95 (d, $J = 7.0$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.56 (d, $J = 7.0$, 1H), 5.15 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.01 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.76-4.48 (m, 4H), 2.90-2.71 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

$C_{35}H_{37}N_3O_5SNa(M + Na)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 634.2346, 测定值 634.2332.

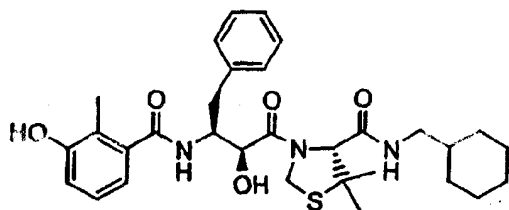
实施例 A12: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸[(R)-1-(四氢-咪喃-2-基)甲基]-酰胺



白色固体: mp = 105-107 °C; IR (cm⁻¹) 3339, 1644, 1537, 1454, 1372, 1285, 1079; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8, 1H), 8.01 (t, *J* = 5.0, 1H), 7.34-7.15 (m, 5H), 6.93 (t, *J* = 7.5, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.5, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.5, 1H), 5.45 (d, *J* = 5.5, 1H), 5.07 (d, *J* = 9.3, 1H), 4.99 (d, *J* = 9.3, 1H), 4.50-4.10 (m, 3H), 3.83-3.55 (m, 5H), 3.20-3.00 (m, 2H); 2.90-2.60 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

对 C₂₉H₃₇N₃O₆S 0.5H₂O 计算的元素分析值: C, 61.68; H, 6.78; N, 7.44.
测定值: C, 61.46; H, 6.74; N, 7.47.

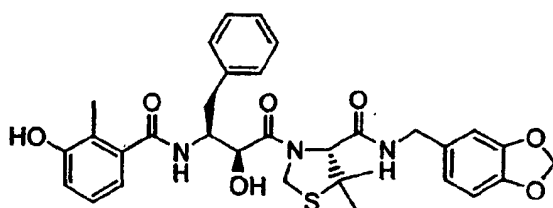
实施例 A13: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸环己基甲基-酰胺



IR (净或 KBr cm⁻¹) 3743, 2924, 2360, 1868, 1844, 1771, 1699, 1646; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 1H), 7.85 (t, *J* = 7.2, 1H), 7.34-7.13 (m, 5H), 6.93 (t, *J* = 7.9, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.7, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.1, 1H), 5.15 (d, *J* = 7.0, 1H), 5.08 (d, *J* = 7.8, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.2 1H), 4.46(s, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.32, 1H), 4.31(s, 6H) 2.86-2.67 (m, 4H), 2.55 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.64-1.54 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.18-1.08 (m, 4H), 0.99-0.78 (m, 3H);

对 $C_{32}H_{47}N_3O_6S \cdot 0.3 \text{ TFA} \cdot 0.75H_2O$ 计算的元素分析值: C, 61.67 H, 7.01 N, 6.83. 测定值: C, 61.78 H, 6.66 N, 6.63.

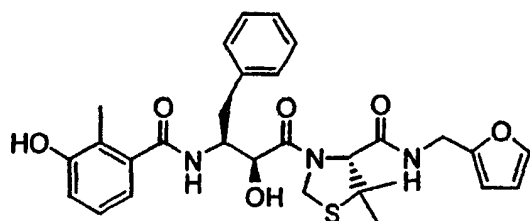
实施例 A14: 3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-酰胺



IR (净 或 KBr cm^{-1}) 3302, 2922, 2351, 2333, 1768, 1750, 1646, 1537; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (d, $J=7.9$ 1H), 7.34-7.13 (m, 5H), 6.99-6.77 (m, 4H), 6.78 (d, $J=7.7$, 1H), 5.93 (d, $J=7.1$, 2H), 5.15 (d, $J=7.0$, 1H), 5.08 (d, $J=7.8$, 1H), 4.43 (d, $J=9.32$, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.12(d, $J=6.18$, 1H), 4.08 (d, $J=6.08$, 1H), 2.86-2.67 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (s, 3H);

对 $C_{32}H_{35}N_3O_7S \cdot 0.65 \text{ TFA} \cdot 1.0H_2O$ 计算的元素分析值: C, 57.31 H, 5.44 N, 6.02. 测定值: C, 57.58 H, 5.47 N, 5.85.

实施例 A15: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(呋喃-2-基甲基)-酰胺

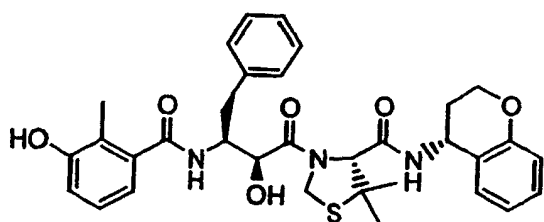


IR (净或 KBr cm^{-1}) 3311, 2931, 2360, 2333, 1732, 1718, 1695, 1646; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.44 (t, $J = 6.98$, 1H), 8.13 (d, $J = 7.9$ 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34-7.13 (m, 5H), 6.95 (t, $J = 7.8$, 1H), 6.78 (d, $J = 7.7$, 1H), 6.56 (d, $J = 7.4$, 1H), 6.35 (d, $J = 7.1$, 1H), 6.26 (d, $J = 7.12$, 1H), 5.15 (d, $J = 7.0$, 1H), 5.08 (d, $J = 7.8$, 1H), 4.45 (d, $J = 7.5$, 1H), 4.34-4.22 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 2.86-2.67 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (s, 3H);

对 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 0.2 \text{ TFA} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值:

C, 59.60 H, 5.99 N, 7.09. 测定值: C, 59.68, H, 5.73 N, 6.97.

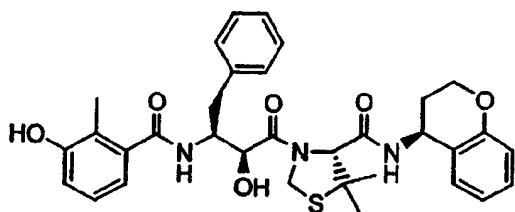
实施例 A16: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(R)-苯并二氢吡喃-4-基酰胺



白色固体: mp = 135-136 $^{\circ}\text{C}$; IR (cm^{-1}) 3312, 2928, 1644, 1584, 1520, 1489, 1454, 1283, 1105; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 8.2$; 1H), 8.20 (d, $J = 8.9$, 1H), 7.36 (d, $J = 7.2$, 2H), 7.26-7.07 (m, 5H); 6.95-6.90 (m, 1H), 6.81-6.73 (m, 3H), 6.54 (d, $J = 7.2$, 1H), 5.47 (d, $J = 6.9$, 1H), 5.16 (d, $J = 8.9$, 1H), 5.01 (d, $J = 8.9$, 1H), 4.54-4.32 (m, 4H), 4.22-4.12 (m, 2H), 2.94-2.64 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

对 $C_{33}H_{37}N_3O_6S \cdot 1.25 H_2O$ 计算的元素分析值: C, 63.29; H, 6.36; N, 6.71. 测定值: C, 63.22; H, 6.18; N, 6.51.

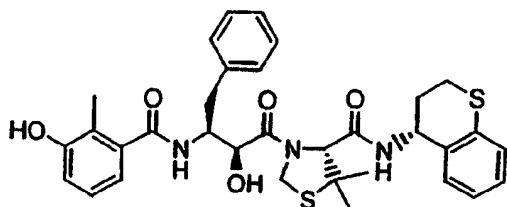
实施例 A17: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-苯并二氢吡喃-4-基酰胺



白色固体: mp = 135-136 °C; IR (cm^{-1}) 3311, 2928, 1644, 1584, 1520, 1489, 1454, 1283, 1105; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 8.2$, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$, 1H); 7.33-7.10 (m, 7H), 6.94-6.75 (m, 4H), 6.54 (d, $J = 7.7$, 1H), 5.34 (d, $J = 7.2$, 1H), 5.14 (d, $J = 8.9$, 1H), 5.01 (d, $J = 8.9$, 1H), 4.54-4.30 (m, 4H), 4.24-4.10 (m, 2H), 2.82-2.62 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H);

对 $C_{33}H_{37}N_3O_6S \cdot 0.25 H_2O$ 计算的元素分析值: C, 65.17; H, 6.21; N, 6.91. 测定值: C, 65.24; H, 6.28; N, 6.95.

实施例 A18: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(R)-硫代苯并二氢吡喃-4-基酰胺

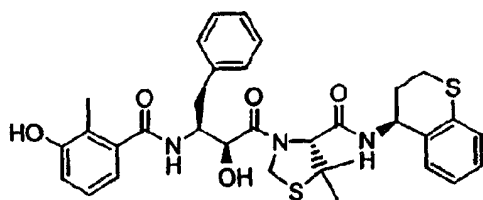


白色固体:

mp = 125-127 °C; IR (cm⁻¹) 3313, 2926, 1644, 1585, 1520, 1455, 1285, 1081, 1048; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.6, 1H), 7.38-6.90 (m, 10H), 6.76 (d, *J* = 8.1, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.9, 1H), 5.46 (d, *J* = 6.6, 1H), 5.17 (d, *J* = 9.0, 1H), 5.01 (d, *J* = 9.0, 1H), 4.56-4.21 (m, 4H), 3.20-2.61 (m, 4H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

对 C₃₃H₃₇N₃O₅S₂ · 0.5 H₂O 计算的元素分析值: C, 63.03; H, 6.09; N, 6.68. 测定值: C, 62.84; H, 6.29; N, 6.38.

实施例 A19: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-硫代苯并二氢吡喃-4-基酰胺

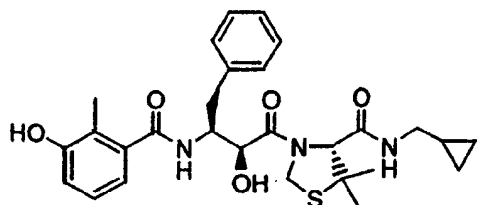


白色固体: mp = 125-127 °C; IR (cm⁻¹) 3312, 2927, 1644, 1585, 1520, 1455, 1372, 1285; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.5, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.37-6.91 (m, 10H), 6.76 (d, *J* = 8.6, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.5, 1H), 5.33 (d, *J* = 6.8, 1H), 5.15 (d, *J* = 9.0, 1H), 5.00 (d, *J* = 9.0, 1H), 4.60-4.30 (m, 4H), 3.20-2.62 (m, 4H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H);

对 C₃₃H₃₇N₃O₅S₂ · 1.75 H₂O 计算的元素分析值: C, 60.86; H, 6.27; N, 6.45. 测定值: C, 60.57; H, 5.90; N, 6.32.

实施例 A20: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-硫代苯并二氢吡喃-4-基酰胺

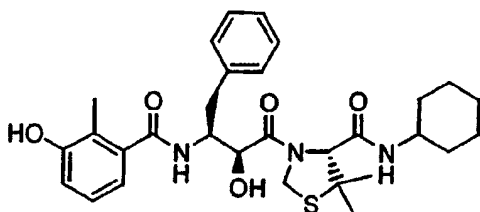
基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸环丙基甲基-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.32, (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.98 (t, $J = 6.0$, 1H), 7.33 (d, $J = 6.9$, 2H), 7.24 (t, $J = 7.2$, 2H), 7.16 (t, $J = 7.1$, 1H), 6.94 (t, $J = 7.8$, 1H), 6.88 (d, $J = 7.1$, 1H), 6.55 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.09 (d, $J = 9.1$, 1H), 5.00 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.46 (d, $J = 3.4$, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.87-2.65 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.89 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.16 (m, 2H);

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 548.2190, 测定值 548.2180.

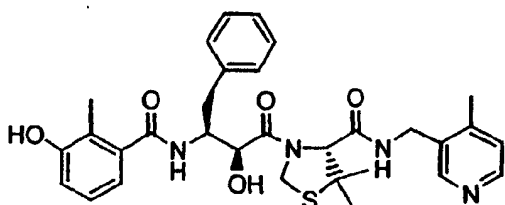
实施例 A21: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸环己基酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.33, (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.35-7.12 (m, 5H), 6.92 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.29 (d, $J = 7.0$, 1H), 5.09 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.00 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.56-4.37 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 2.89-2.65 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.79-1.58 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35-1.02 (m, 5H);

对 $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 65.07; H, 7.10; N, 7.59. 测定值: C, 65.39; H, 6.92; N, 7.32.

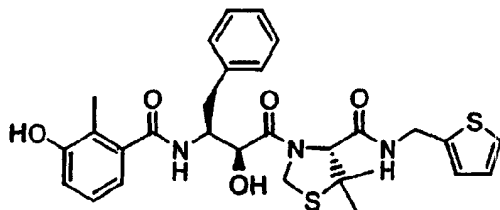
实施例 A22: 3-(2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-[4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸-(4-甲基-吡啶-3-甲基)酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (t, $J = 6.0$, 1H), 8.29 (d, $J = 4.9$, 1H), 8.11 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.31 (d, $J = 7.0$, 2H), 7.24 (d, $J = 7.0$, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.95 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.78 (d, $J = 7.3$, 1H), 6.55 (d, $J = 7.0$, 1H), 5.42 (d, $J = 6.7$, 1H), 5.14 (d, $J = 9.1$, 1H), 5.01 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.54-4.40 (m, 4H), 4.17 (dd, $J = 5.1, 15.1$, 1H), 2.82 (dd, $J = 3.0, 14.1$, 1H), 2.72 (dd, $J = 10.1, 14.2$, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.32 (s, 3H);

对 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 60.76, H, 6.58; N, 9.14; S, 5.23. 测定值: C, 60.89; N, 6.26; H, 8.90; S, 5.05.

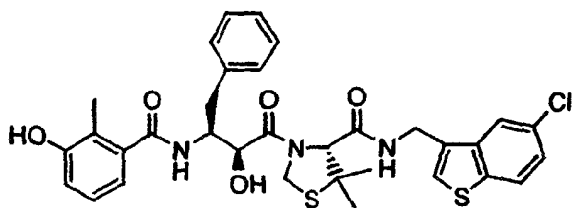
实施例 A23: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(噻吩-2-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.51 (t, $J = 6.0$, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.40-7.12 (m, 6H), 7.04-6.88 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 7.4$, 1H), 6.57 (d, $J = 7.4$, 1H), 5.12 (d, $J = 9.0$, 1H), 5.02 (d, $J = 9.0$, 1H), 4.58-4.30 (m, 5H), 2.97-2.67 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$, $0.2\text{TFA}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 590.1754; 测定值 590.1762; 对 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$, 0.2TFA 计算的元素分析值: C, 58.90, H, 5.75; N, 7.01. 测定值: C, 58.85; N, 5.71; H, 6.95.

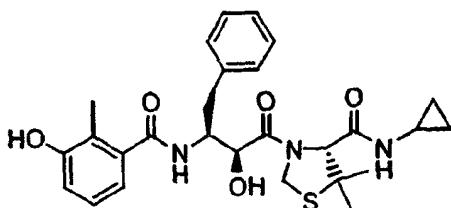
实施例 A24: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(5-氯-苯并[b]噻吩-3-基甲基)-酰胺



IR (净, cm^{-1}) 3401, 1643, 1531, 1443, 1284, $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.54 (t, $J = 5.7$, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.6$, 2.0, 1H), 7.32-7.11 (m, 5H), 6.97 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.77 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.55 (d, $J = 7.1$, 1H), 5.46 (s br, 1H), 5.14 (d, $J = 9.3$, 1H), 5.02 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.62-4.40 (m, 5H), 2.87-2.67 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (s, 3H);

$\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{ClNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 674.1521, 测定值 674.1547; 对 $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 59.13; H, 5.41; N, 6.27. 测定值: C, 59.19; H, 5.41; N, 6.08.

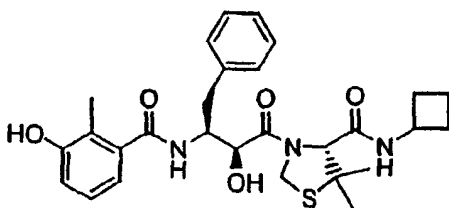
实施例 A25: (R)-3-((2S, 3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸环丙基酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.32, (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.36-7.10 (m, 5H), 6.90 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.55 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.35 (d, $J = 7.0$, 1H), 5.15 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.02 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.59-4.30 (m, 3H), 2.89-2.65 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.73-0.59 (m, 2H) 0.57-0.33 (m, 2H);

对 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 63.38; H, 6.50; N, 8.21. 测定值: C, 63.39; H, 6.82; N, 8.32.

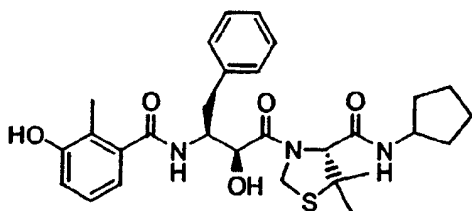
实施例 A26: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸环丁基酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.33, (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.40-7.12 (m, 5H), 6.90 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.47 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.34 (d, $J = 7.0$, 1H), 5.14 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.99 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.55-4.32 (m, 3H), 2.90-2.65 (m, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H) 1.34-1.02 (m, 6H);

对 $C_{28}H_{35}N_3O_5S$ 计算的元素分析值: C, 63.97; H, 6.71; N, 7.99. 测定值: C, 64.05; H, 6.55; N, 8.07.

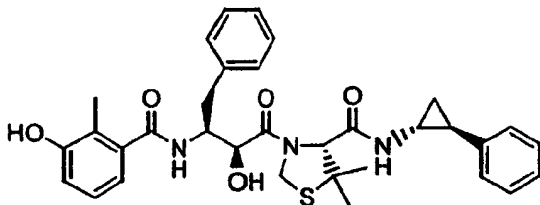
实施例 A27: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基})-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸环戊基酰胺



1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.33, (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.4$, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$, 1H), 7.38-7.11 (m, 5H), 6.88 (t, $J=7.9$, 1H), 6.75 (d, $J=8.1$, 1H), 6.52 (d, $J=7.4$, 1H), 5.30 (d, $J=7.0$, 1H), 5.12 (d, $J=9.2$, 1H), 4.99 (d, $J=9.2$, 1H), 4.63-4.42 (m, 3H), 2.96-2.67 (m, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.78-1.57 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H) 1.34-1.02 (m, 4H);

对 $C_{29}H_{37}N_3O_5S$ 计算的元素分析值: C, 64.54; H, 6.91; N, 7.79. 测定值: C, 64.22 ; H, 6.78; N, 7.93.

实施例 A28: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基})-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(2-苯基-环丙基)-酰胺

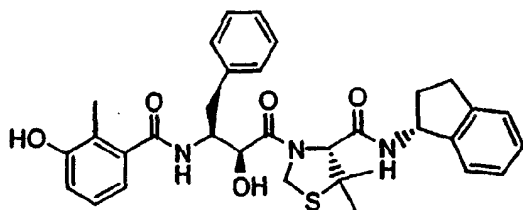


IR (净, cm^{-1}) 3425, 1637, 1525, 1455, 1278, 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.26

(m, 1H), 8.17 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.36-7.05 (m, 10H), 6.93 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.54 (d, $J = 7.0$, 1H), 5.38 (d, $J = 6.2$, 1H), 5.12 (d, $J = 9.0$, 1H), 5.01 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.49-4.36 (m, 3H), 2.84-2.68 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.22-1.09 (m, 2H);

$C_{33}H_{37}N_3O_5SNa(M + Na)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 610.2346, 测定值 610.2335; 对 $C_{33}H_{37}N_3O_5S \cdot 0.8H_2O$ 计算的元素分析值: C, 65.82; H, 6.46; N, 6.98. 测定值: C, 65.77; H, 6.34; N, 6.84.

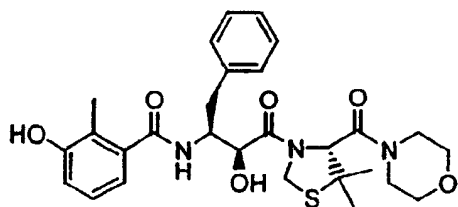
实施例 A29: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(R)-茚满-1-基酰胺



白色固体: mp 128-130 °C; IR (净, cm^{-1}) 3306, 1632, 1537, 1454, 1286; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.1$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.38-7.06 (m, 9H), 6.93 (t, $J = 7.5$, 1H), 6.77 (d, $J = 7.5$, 1H), 6.54 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.44 (d, $J = 6.9$, 1H), 5.35 (dd, $J = 16.7, 8.1$, 1H), 5.15 (d, $J = 8.8$, 1H), 5.01 (d, $J = 8.8$, 1H), 4.58-4.32 (m, 3H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H);

对 $C_{33}H_{37}N_3O_5S \cdot 0.75H_2O$ 计算的元素分析值: C, 65.92; H, 6.45; N, 6.99. 测定值: C, 65.57; H, 6.31; N, 6.82.

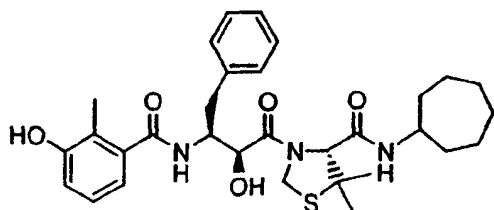
实施例 A30: N-((1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(1-吗啉-4-基-甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基)-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺



IR (净, cm^{-1}) 3341, 2955, 1640, 1524, 1455, 1284, 1113, $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.36-7.13 (m, 5H), 6.94 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.78 (d, $J = 7.5$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.12 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.04 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 3.78-3.51 (m, 8H), 2.81-2.62 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.38 (s, 3H);

$\text{NaC}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 564.2139, 测定值: 564.2116.

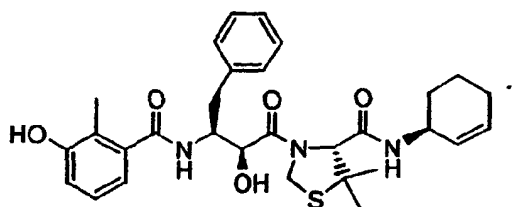
实施例 A31: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苄基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸环庚基酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.32, (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.40-7.12 (m, 5H), 6.92 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.73 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.50 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.29 (d, $J = 7.0$, 1H), 5.19 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.03 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.62-4.37 (m, 3H), 2.92-2.67 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.79-1.01 (m, 18H);

对 $C_{31}H_{41}N_3O_5S$ 计算的元素分析值: C, 65.58; H, 7.28; N, 7.40. 测定值: C, 65.74; H, 7.07; N, 7.53.

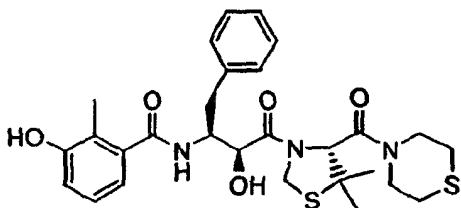
实施例 A32: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-环己-2-烯基酰胺



白色固体: mp 177-179 °C; IR (净, cm^{-1}) 3319, 2943, 1637, 1531, 1455, 1361, 1284; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.16 (d, $J=7.6$, 1H), 7.95 (d, $J=7.7$, 1H), 7.38-7.10 (m, 5H), 6.93 (t, $J=7.6$, 1H), 6.76 (d, $J=7.6$, 1H), 6.53 (d, $J=7.6$, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 5.35 (d, $J=6.9$, 1H), 5.11 (d, $J=9.2$, 1H), 4.99 (d, $J=9.2$, 1H), 4.55-4.30 (m, 4H), 2.84-2.62 (m, 2H), 2.00-1.62 (m, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);

对 $C_{30}H_{37}N_3O_5S \cdot 0.5H_2O$ 计算的元素分析值: C, 64.26; H, 6.83; N, 7.49. 测定值: C, 64.21; H, 6.74; N, 7.36.

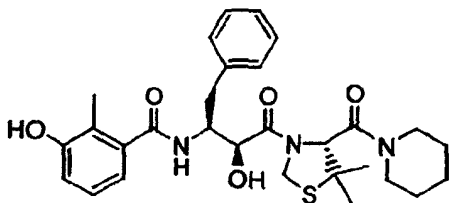
实施例 A33: N-((1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(1-硫代吗啉-4-基-甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基)-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.40-7.16 (m, 5H), 6.97 (t, $J = 7.5$, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.57 (d, $J = 7.1$, 1H), 5.40 (d, $J = 7.1$, 1H), 5.18 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.06 (d, $J = 9.7$, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.35-4.19 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.87-2.44 (m, 6H), 1.83 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);

; $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 580.1910; 测定值: 580.1922.

实施例 A34: N-{(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(1-哌啶-1-基-甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺

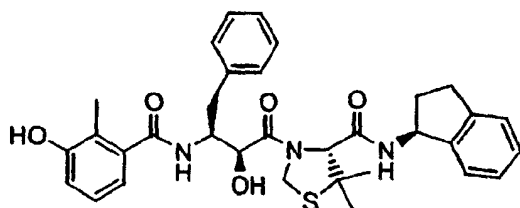


IR (净, cm^{-1}) 3389, 2931, 1631, 1461, 1284, $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.38-7.12 (m, 5H), 6.94 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.77 (d, $J = 7.3$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.3$, 1H), 5.29 (d, $J = 7.1$, 1H), 5.14-5.01 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.42-3.09 (m, 2H), 2.81-2.62 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.75-1.35 (m, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

$\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 562.2346, 测定值: 562.2327. $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ 的计算的元素分析值: C, 62.86; H, 7.02; N, 7.58. 测定值: C, 62.83; N, 6.95;

N, 7.38.

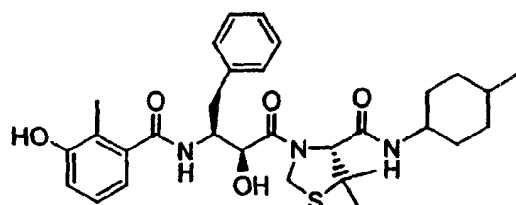
实施例 A35: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-[甲酰基 L-氨基]-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-茚满-1-基酰胺



白色固体: mp 204-206 °C; IR (净, cm^{-1}) 3307, 1633, 1537, 1454, 1287; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.1$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.38-7.06 (m, 9H), 6.93 (t, $J = 7.5$, 1H), 6.77 (d, $J = 7.5$, 1H), 6.54 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.44 (d, $J = 6.9$, 1H), 5.35 (dd, $J = 16.7, 8.1$, 1H), 5.13 (d, $J = 8.8$, 1H), 5.04 (d, $J = 8.8$, 1H), 4.58-4.32 (m, 3H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H);

对 $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 67.44; H, 6.35; N, 7.15. 测定值: C, 67.10; H, 6.43; N, 7.02.

实施例 A36: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(4-甲基-环己基)-酰胺

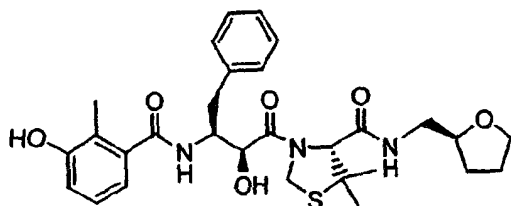


白色固体:

mp 192-194 °C; IR (净, cm^{-1}) 3298, 2955, 1638, 1531, 1449, 1349, 1284, 1099; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 7.82-7.70 (m, 1H), 7.34-7.14 (m, 5H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.76 (d, $J=8.1$, 1H), 6.53 (d, $J=7.3$, 1H), 5.33 (d, $J=5.9$, 1H), 5.13-4.94 (m, 2H), 4.60-4.30 (m, 3H), 3.80-3.40 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.80-1.13 (m, 15H), 0.89-0.82 (m, 3H);

对 $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 63.57; H, 7.40; N, 7.17. 测定值: C, 63.73; H, 7.36; N, 6.91.

实施例 A37: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(四氢-呋喃-2-基甲基)-酰胺

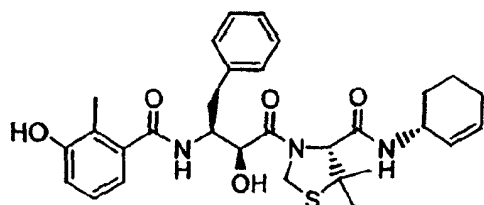


$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$, 1H), 8.03 (t, $J=5.0$, 1H), 7.32-7.15 (m, 5H), 6.94 (t, $J=7.5$, 1H), 6.79 (d, $J=7.5$, 1H), 6.57 (d, $J=7.5$, 1H), 5.49 (d, $J=5.5$, 1H), 5.12 (d, $J=9.3$, 1H), 5.02 (d, $J=9.3$, 1H), 4.52-4.12 (m, 3H), 3.79-3.53 (m, 5H), 3.31-3.20 (m, 2H); 2.92-2.62 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

对 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 61.68; H, 6.78; N, 7.44. 测定值: C, 61.52; H, 6.62; N, 7.53.

实施例 A38: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(R)-环己-2-烯基

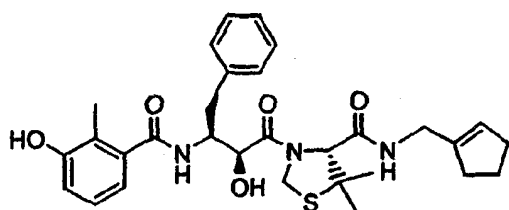
酰胺



白色固体: mp = 193-195 °C; IR (净, cm^{-1}) 3316, 2931, 1637, 1584, 1519, 1449, 1349, 1279, 1085; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.35-7.12 (m, 5H), 6.93 (t, $J = 7.2$, 1H), 6.77 (d, $J = 7.2$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.2$, 1H), 5.79 (d, $J = 9.9$, 1H), 5.52 (d, $J = 9.9$, 1H), 5.36 (d, $J = 6.8$, 1H), 5.10 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.99 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.48-4.20 (m, 4H), 2.84-2.62 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.80-1.40 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);

对 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 64.60; H, 6.78; N, 7.53. 测定值: C, 64.83; H, 6.72; N, 7.44.

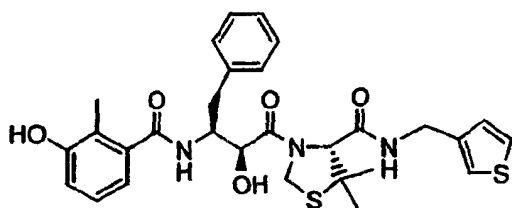
实施例 A39: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(环戊-1-烯基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.9$, 1H), 8.06 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 6.94 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.11 (d, $J = 9.0$, 1H), 4.98 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.47-4.38 (m, 3H), 3.81 (dd, $J = 15.8, 6.4$, 1H), 3.61 (dd, $J = 15.9, 5.3$, 1H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

$C_{30}H_{37}N_3O_5SNa(M + Na)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值:
574.2346. 测定值: 574.2354.

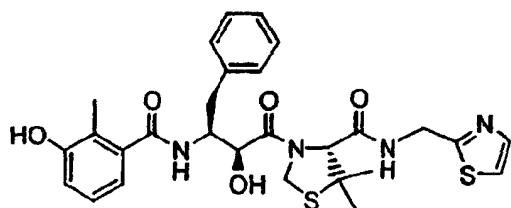
实施例 A40: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(噻吩-3-基甲基)-酰胺



1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.44 (t, $J = 5.7$, 1H), 8.16 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 6H), 7.05 (d, $J = 6.0$, 1H), 6.97 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.57 (d, $J = 7.3$, 1H), 5.52 (d, $J = 6.4$, 1H), 5.15 (d, $J = 9.3$, 1H), 5.03 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.12-4.37 (m, 4H), 2.86-2.67 (m, 2H), 4.18 (dd, $J = 15.2, 5.1$, 1H), 2.89-2.70 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

; $C_{29}H_{33}N_3O_5S_2Na$ 的 HRMS(ESI) m/z 的计算值($M + Na$) $^+$:
590.1754. 测定值: 590.1734. 对 $C_{29}H_{33}N_3O_5S_2 \cdot 0.6H_2O$ 计算的元素分析值: C, 60.20; H, 5.96; N, 7.26. 测定值: C, 60.26; H, 6.02; N, 7.08.

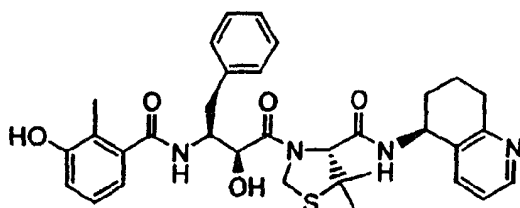
实施例 A41: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(噻唑-2-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.82 (t, $J = 5.9$, 1H), 8.11 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.68 (d, $J = 3.3$, 1H), 7.57 (d, $J = 3.1$, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 6.94 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.77 (d, $J = 7.3$, 1H), 6.54 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.49 (d, $J = 6.4$, 1H), 5.11 (d, $J = 9.3$, 1H), 5.02 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.64-4.38 (m, 5H), 2.88-2.68 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值($\text{M} + \text{Na}$) $^+$:
591.1706. 测定值: 591.1710.

实施例 A42: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(5,6,7,8-四氢-喹啉-5-基)-酰胺

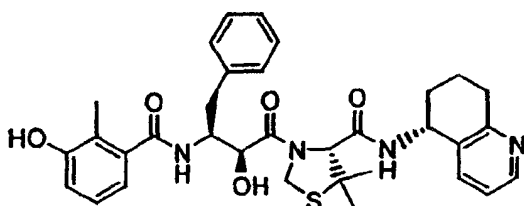


通过在 254 nm 处使用 15% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA) - 95% CH_3CN 的制备型 HPLC 纯化。白色泡沫;

IR (cm^{-1}) 3298, 2943, 1637, 1584, 1531, 1447, 1366; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.55 (d, $J = 6.9$, 1H), 7.27-6.90 (m, 7H), 6.76 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.37 (d, $J = 6.7$, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 9.3$, 1H), 5.01 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.58-4.40 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.42 (s, 3H);

对 $C_{33}H_{38}N_4O_5S$ 0.5TFA 0.6H₂O 计算的元素分析值: C, 60.90; H, 5.97; N, 8.36. 测定值: C, 60.87; H, 6.28; N, 8.44.

实施例 A43: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(5,6,7,8-四氢-喹啉-5-基)-酰胺

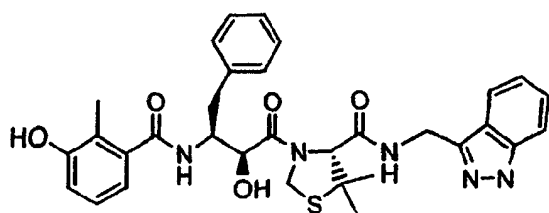


通过在 254 nm 处使用 15% CH₃CN/H₂O(0.1% TFA) - 95% CH₃CN 的制备型 HPLC 纯化。白色泡沫;

IR (cm⁻¹) 3298, 2942, 1637, 1584, 1531, 1447, 1366, 1208, 1091; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.8, 1H), 8.30 (dd, *J* = 4.8, 1.2, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.2, 1H), 7.37-6.90 (m, 7H), 6.76 (d, *J* = 8.1, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.5, 1H), 5.45 (d, *J* = 6.9, 1H), 5.50-5.05 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 8.9, 1H), 5.01 (d, *J* = 8.9, 1H), 4.52-4.49 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.00-2.65 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.42 (s, 3H);

对 $C_{33}H_{38}N_4O_5S$ 0.5TFA 0.6H₂O 计算的元素分析值: C, 60.90; H, 5.97; N, 8.36. 测定值: C, 60.87; H, 6.28; N, 8.44.

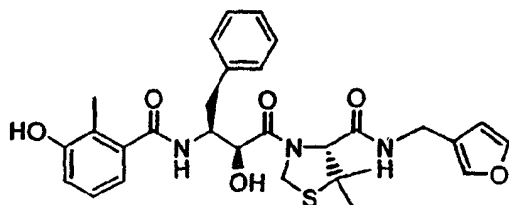
实施例 A44: 3-(2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(1H-吡啶-3-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.81 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.51 (t, $J = 5.5$, 1H), 8.14 (d, $J = 8.2$, 1H) 7.86-6.56 (m, 12H), 5.35 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.12 (d, $J = 9.1$, 1H), 5.03 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.74-4.41 (m, 5H), 4.49 (s, 1H), 2.91-2.69 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (s, 3H);

对 $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5\text{EtOAc}$ 计算的元素分析值: C, 63.23; H, 6.09; N, 10.85. 测定值: C, 63.12; H, 6.27; N, 4.86.

实施例 A45: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(呋喃-3-基甲基)-酰胺

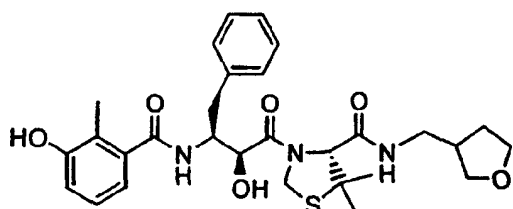


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.34 (t, $J = 5.7$, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.36-7.15 (m, 5H), 6.97 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.80 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.57 (d, $J = 7.3$, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 6.2$, 1H), 5.12 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.00 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.46-4.39 (m, 3H), 4.22-3.98 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (s, 3H);

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 552.2168. 测定值: 551.2173. 对 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 计算的元素分析值: C,

61.63; H, 6.15; N, 7.43. 测定值: C, 61.76; H, 6.10; N, 7.24.

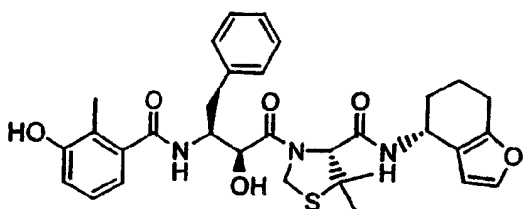
实施例 A46: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(四氢-呋喃-3-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.14-8.03 (m, 2H), 7.34-7.13 (m, 5H), 6.93 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.52 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.99 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.46-4.35 (m, 3H), 3.69-3.50 (m, 4H), 3.40-3.22 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.84-2.66 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

$\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值($M + \text{Na}$) $^+$: 556.2470. 测定值: 556.2481. 对 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 61.19; H, 6.72; N, 7.38. 测定值: C, 61.24; H, 6.59; N, 7.01.

实施例 A47: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-4-基)-酰胺

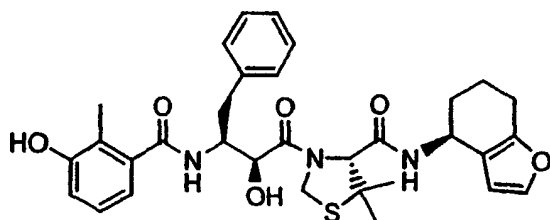


白色泡沫;

IR (cm⁻¹) 3331, 2943, 1643, 1590, 1522, 1445, 1364, 1282; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.42-7.14 (m, 6H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.2, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2, 1H), 6.28 (d, *J* = 1.8, 1H), 5.39 (d, *J* = 6.9, 1H), 5.13 (d, *J* = 9.0, 1H), 5.02 (d, *J* = 9.0, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 4.55-4.30 (m, 3H), 2.89-2.68 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.00-1.50 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H);

对 C₃₂H₃₇N₃O₆S 0.5H₂O 计算的元素分析值: C, 63.98; H, 6.38; N, 6.99. 测定值: C, 63.93; H, 6.44; N, 6.68.

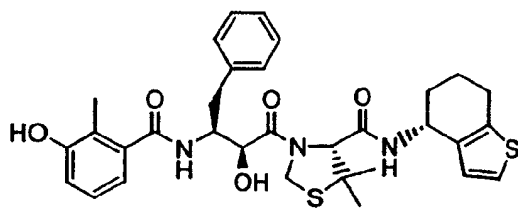
实施例 A48: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-4-基)-酰胺



白色泡沫; IR (cm⁻¹) 3316, 2935, 1754, 1657, 1642, 1584, 1530, 1454, 1357, 1284, 1209; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.8, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.43-7.14 (m, 6H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.5, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.9, 1H), 5.32 (d, *J* = 6.9, 1H), 5.13 (d, *J* = 9.0, 1H), 5.00 (d, *J* = 9.0, 1H), 4.83-4.50 (m, 1H), 4.52-4.12 (m, 3H), 2.82-2.62 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 2.00-1.50 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

对 C₃₂H₃₇N₃O₆S 0.5H₂O 计算的元素分析值: C, 63.98; H, 6.38; N, 6.99. 测定值: C, 64.03; H, 6.37; N, 6.66.

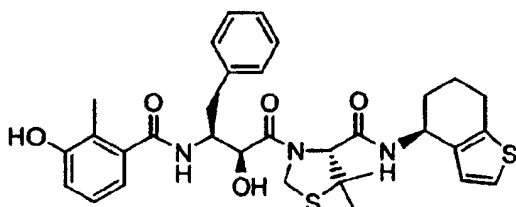
实施例 A49: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-4-基)-酰胺



白色泡沫; IR (cm^{-1}) 3317, 2943, 1643, 1525, 1455, 1367, 1256; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.6$, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$, 1H), 7.37 (d, $J=7.2$, 1H), 7.28-6.75 (m, 8H), 6.54 (d, $J=7.2$, 1H), 5.41 (d, $J=6.9$, 1H), 5.14 (d, $J=8.8$, 1H), 4.99 (d, $J=8.8$, 1H), 5.00-4.56 (m, 1H), 4.52-4.30 (m, 3H), 2.80-2.60 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, H);

对 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 62.31; H, 6.21; N, 6.81. 测定值: C, 62.30; H, 6.17; N, 6.60.

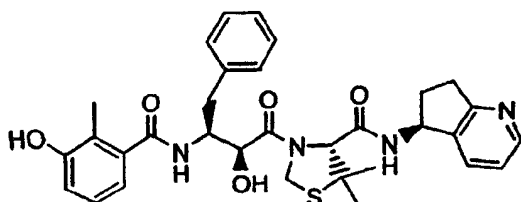
实施例 A50: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-4-基)-酰胺



白色泡沫; IR (cm^{-1}) 3321, 2935, 1642, 1585, 1530, 1372, 1283, 1045; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.8$, 1H), 8.20 (d, $J=8.4$, 1H), 7.31 (d, $J=7.2$, 1H), 7.23-6.70 (m, 8H), 6.54 (d, $J=7.2$, 1H), 5.32 (d, $J=6.4$, 1H), 5.13 (d, $J=9.2$, 1H), 5.01 (d, $J=9.2$, 1H), 5.00-4.60 (m, 1H), 4.60-4.30 (m, 3H), 2.80-2.60 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H);

对 $C_{32}H_{37}N_3O_5S_2$ 计算的元素分析值: C, 63.24; H, 6.14; N, 6.91. 测定值: C, 63.59; H, 6.20; N, 6.68.

实施例 A51: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(6,7-二氢-5H-[1]吡啶-5-基)-酰胺



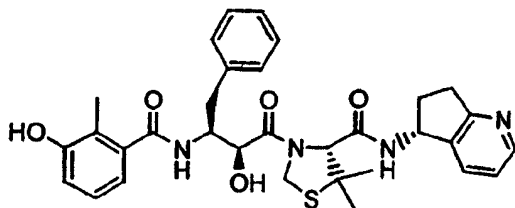
通过在 254 nm 处使用 15% CH_3CN/H_2O (0.1% TFA) - 95% CH_3CN 的制备型 HPLC 纯化。白色泡沫;

IR (cm^{-1}) 3296, 2966, 1644, 1538, 1554, 1373, 1284, 1046; 1H NMR

(DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.3$, 1H), 8.33 (d, $J = 4.4$, 1H), 8.19 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.55 (d, $J = 7.2$, 1H), 7.36 (d, $J = 7.2$, 1H), 7.28-6.90 (m, 6H), 6.76 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.53 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.39 (d, $J = 7.2$, 1H), 5.32 (dd, $J = 14.9, 7.3$, 1H), 5.15 (d, $J = 9.0$, 1H), 5.02 (d, $J = 9.0$, 1H), 4.54-4.34 (m, 3H), 3.00-2.60 (m, 4H), 2.44-2.30 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H);

对 $C_{32}H_{36}N_4O_5S \cdot 0.25TFA \cdot 0.5H_2O$ 计算的元素分析值: C, 62.33; H, 6.00; N, 8.95. 测定值: C, 62.58; H, 6.15; N, 8.95.

实施例 A52: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(6,7-二氢-5H-[1]吡啶(pyrindin)-5-基)-酰胺

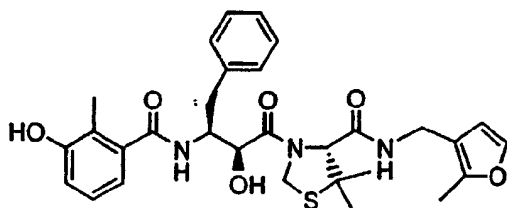


通过在 254 nm 处使用 15% CH₃CN/H₂O(0.1% TFA) - 95% CH₃CN 的制备型 HPLC 纯化。白色泡沫；

IR (cm⁻¹) 3296, 2966, 1643, 1539, 1554, 1373, 1284, 1045; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.0, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.0, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.25-6.90 (m, 6H), 6.76 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.7, 1H), 5.43 (d, *J* = 6.9, 1H), 5.36 (dd, *J* = 16.0, 8.0, 1H), 5.14 (d, *J* = 9.0, 1H), 5.01 (d, *J* = 9.0, 1H), 4.54-4.36 (m, 3H), 2.90-2.70 (m, 4H), 2.44-2.30 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.42 (s, 3H);

对 C₃₂H₃₆N₄O₅S · 0.25TFA · 0.5H₂O 计算的元素分析值: C, 62.33; H, 6.00; N, 8.95。测定值: C, 62.41; H, 6.38; N, 8.81。

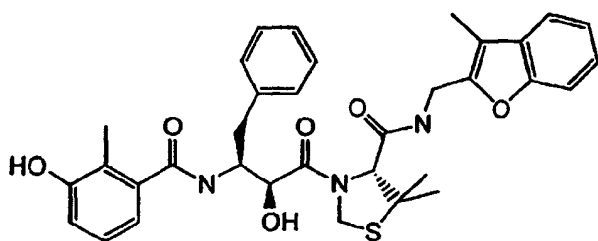
实施例 A53: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基-1-氨基]-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(2-甲基-咪唑-3-基甲基)-酰胺



¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.35-7.13 (m, 6H), 6.94 (t, *J* = 7.7, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.5, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 6.6, 1H), 5.11 (d, *J* = 9.0, 1H), 4.99 (d, *J* = 9.1, 1H), 4.46-4.38 (m, 3H), 4.12-3.92 (m, 2H), 2.84-2.66 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 3H);

; $C_{30}H_{36}N_3O_6S(M + H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 566.2332. 测定值: 566.2325. 对 $C_{30}H_{35}N_3O_6S \cdot 0.5H_2O$ 计算的元素分析值: C, 62.70; H, 6.31; N, 7.31. 测定值: C, 62.82; H, 6.19; N, 7.09.

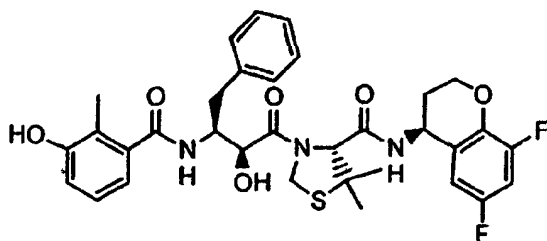
实施例 A54: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(3-甲基-苯并呋喃-2-基甲基)-酰胺



1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.55 (t, $J=5.5$, 1H), 8.15 (d, $J=8.3$, 1H), 7.52 (d, $J=6.9$, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.96 (t, $J=7.8$, 1H), 6.78 (d, $J=8.0$, 1H), 6.55 (d, $J=7.4$, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.12 (d, $J=9.1$, 1H), 5.00 (d, $J=9.1$, 1H), 4.48-4.39 (m, 5H), 2.83 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=13.5, 10.7$, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (s, 3H);

; $C_{34}H_{38}N_3O_6S(M + H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 616.2481. 测定值: 616.2464. 对 $C_{34}H_{37}N_3O_6S$ 计算的元素分析值: C, 66.32; H, 6.06; N, 6.82. 测定值: C, 60.06; H, 6.04; N, 6.71.

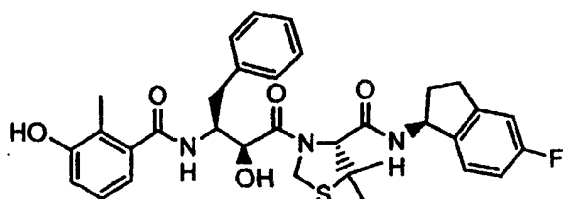
实施例 A55: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸((S)-6,8-二氟-苯并二氢吡喃-4-基)-酰胺



白色固体: $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.49 (d, $J=8.1$, 1H), 8.21 (d, $J=8.6$, 1H), 7.30-6.50 (m, 10H), 5.34 (d, $J=6.2$, 1H), 5.16 (d, $J=9.3$, 1H), 5.10-4.90 (m, 2H), 4.55-4.20 (m, 3H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H);

$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 640.2293。测定值: 640.2284。

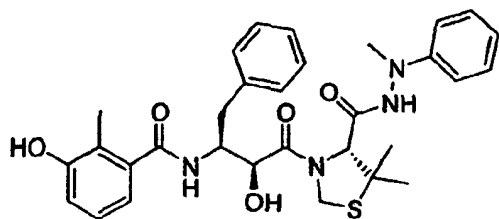
实施例 A56: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基-L-氨基]-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸((S)-5-氟-茚满-1-基)-酰胺



白色固体: $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.8$, 1H), 8.20 (d, $J=8.6$, 1H), 7.30-6.50 (m, 11H), 5.37 (d, $J=6.9$, 1H), 5.30-5.20 (m, 1H), 5.14 (d, $J=8.9$, 1H), 5.02 (d, $J=8.9$, 1H), 4.60-4.30 (m, 3H), 3.00-2.60 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

对 $C_{33}H_{37}N_3O_5FS(M+H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 606.2438.
测定值: 606.2441.

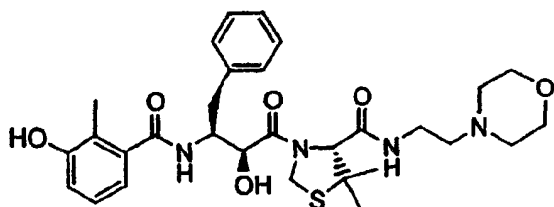
实施例 A57: N-{(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(N'-甲基-N'-苄基-胍基羰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺



1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=8.2$), 7.26-7.11 (m, 7H), 6.96-6.87 (m, 3H), 6.77 (d, 1H, $J=7.3$), 6.68 (t, 1H, $J=7.1$), 6.54 (d, 1H, $J=7.5$), 5.55 (d, 1H, $J=6.6$), 5.16 (d, 1H, $J=9.3$), 5.04 (d, 1H, $J=9.2$), 4.48 (d, 1H, $J=4.5$), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.86-2.68 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

; 对 $C_{31}H_{37}N_4O_5S(M+H)^+$ 计算的确切质量: 577.2485. 测定值: 577.2469.

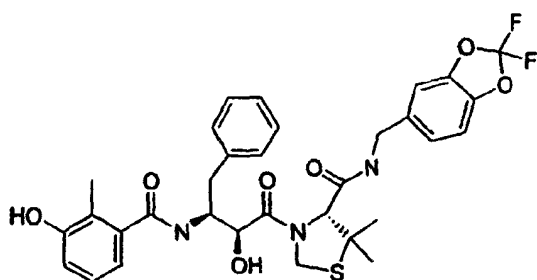
实施例 A58: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苄基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(乙基-吗啉代)-酰胺



白色固体: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.81, (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.41-6.91 (m, 10H), 6.62 (d, $J=7.7$, 1H), 5.12 (q, $J=9.3$, 1H), 4.44-4.35 (m, 3H), 4.08-2.78 (m, 12H), 2.81-2.67 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

对($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O} \cdot 0.5 \text{ TFA}$)计算的元素分析值: C (56.13), H (6.45), N (8.42), 测定值 C (56.31), H (6.55), N (7.83). HRMS (ESI) m/z 计算值: 585.2740, 测定值 585.2747.

实施例 A59: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-酰胺

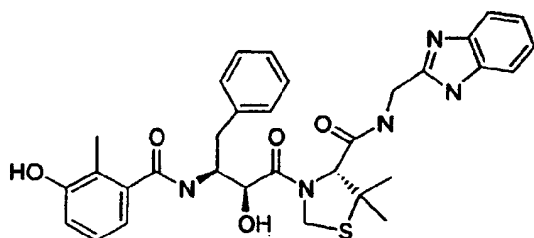


$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.55 (t, $J=5.8$, 1H), 8.14 (d, $J=8.4$, 1H), 7.29-7.11 (m, 8H), 6.94 (t, $J=7.8$, 1H), 6.77 (d, $J=7.9$, 1H), 6.54 (d, $J=7.4$, 1H), 5.58 (d, $J=8.2$, 1H), 5.17 (d, $J=9.2$, 1H), 5.02 (d, $J=9.2$, 1H), 4.49-4.39 (m, 3H), 4.43 (s, 1H), 4.21 (dd, $J=5.4, 15.3$, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.71 (dd, $J=13.5, 10.7$, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

对 $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_7\text{S}(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 642.2086. 测定值: 642.2099. 对 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 59.90; H, 5.18; N, 6.55. 测定值: C, 60.01; H, 5.27; N, 6.29.

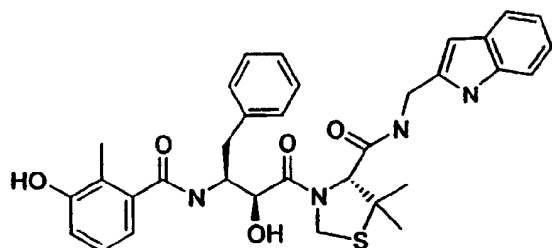
实施例 A60: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-

苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.72 (t, $J = 5.5$, 1H), 8.18 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.33-7.11 (m, 10H), 6.95 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.79 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.57 (d, $J = 7.1$, 1H), 5.54 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.14 (d, $J = 9.3$, 1H), 5.05 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.55-4.28 (m, 3H), 4.09 (dd, $J = 10.4, 5.2$, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 13.5, 10.7$, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); 对 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 602.2437. 测定值: 602.2424. 对 $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 63.12; H, 5.93; N, 11.50. 测定值: C, 63.02; H, 5.99; N, 11.49.

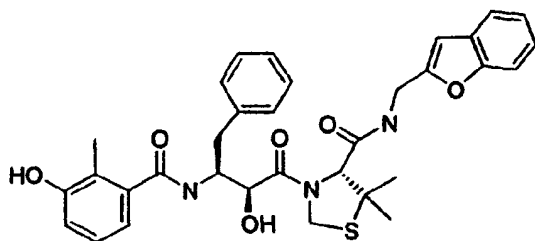
实施例 A61: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(1H-吲哚-2-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.74 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.46 (t, $J = 4.9$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.45 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.37 (t, $J = 7.9$, 2H), 7.26 (t, $J = 7.1$, 2H), 7.18 (d, $J = 7.2$, 1H), 7.10 (t, $J = 7.2$, 1H), 6.99 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.95 (d, $J = 7.5$, 1H), 6.79 (d, $J = 7.7$, 1H), 6.57 (d, $J = 7.1$, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.49 (br s, 1H), 5.15 (d, $J = 9.1$, 1H), 5.02 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.69-4.39 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 13.5, 10.6$, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H);

$C_{33}H_{37}N_4O_5S(M+H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值:
601.2485. 测定值: 605.2460.

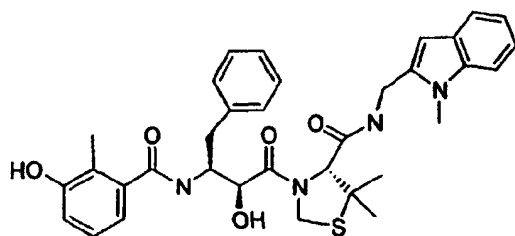
实施例 A62: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(苯并呋喃-2-基甲基)-酰胺



1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.55 (t, $J=5.5$, 1H), 8.15 (d, $J=8.3$, 1H), 7.52 (d, $J=6.9$, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.96 (t, $J=7.8$, 1H), 6.78 (d, $J=8.0$, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (d, $J=7.4$, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.12 (d, $J=9.1$, 1H), 5.00 (d, $J=9.1$, 1H), 4.48-4.39 (m, 5H), 2.83 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=13.5, 10.7$, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (s, 3H);

$C_{33}H_{36}N_3O_6S(M+H)^+$ 计算值: 602.2325. 测定值:
602.2326.

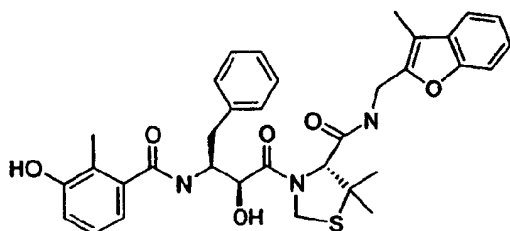
实施例 A63: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(1-甲基-1H-吲哚-2-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.46 (t, $J = 4.9$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.45 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.37 (t, $J = 7.9$, 2H), 7.26 (t, $J = 7.1$, 2H), 7.18 (d, $J = 7.2$, 1H), 7.10 (t, $J = 7.2$, 1H), 6.99 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.95 (d, $J = 7.5$, 1H), 6.79 (d, $J = 7.7$, 1H), 6.57 (d, $J = 7.1$, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.49 (br s, 1H), 5.15 (d, $J = 9.1$, 1H), 5.02 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.66 (dd, $J = 15.5$, 6.4, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.34 (dd, $J = 15.5, 4.2$, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 13.5, 10.6$, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H);

对 $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 615.2641. 测定值: 615.2628. 对 $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 65.85; H, 6.27; N, 9.03. 测定值: C, 65.80; H, 6.23; N, 8.91.

实施例 A64: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(3-甲基-苯并呋喃-2-基甲基)-酰胺

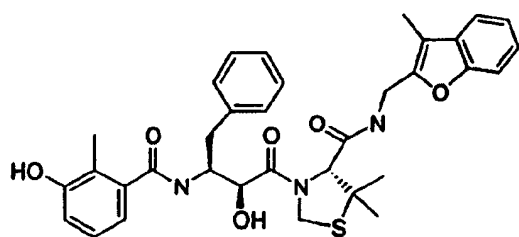


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.55 (t, $J = 5.5$, 1H), 8.15 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.52 (d, $J = 6.9$, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.96 (t, $J = 7.8$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$, 1H), 6.55 (d, $J = 7.4$, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.12 (d, $J = 9.1$, 1H), 5.00 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.48-4.39 (m, 5H), 2.83 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 13.5, 10.7$, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (s, 3H);

对 $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 616.2481. 测定值: 616.2464. 对 $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 计算的元素分析值: C,

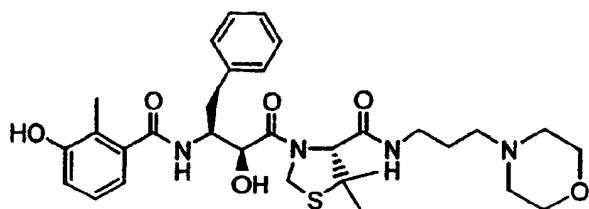
66.32; H, 6.06; N, 6.82. 测定值: C, 60.06; H, 6.04; N, 6.71.

实施例 A64: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(3-甲基-苯并呋喃-2-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.55 (t, $J = 5.5$, 1H), 8.15 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.52 (d, $J = 6.9$, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.28-7.18 (m, 5H), 6.96 (t, $J = 7.8$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$, 1H), 6.55 (d, $J = 7.4$, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.12 (d, $J = 9.1$, 1H), 5.00 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.48-4.39 (m, 5H), 2.83 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 13.5, 10.7$, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

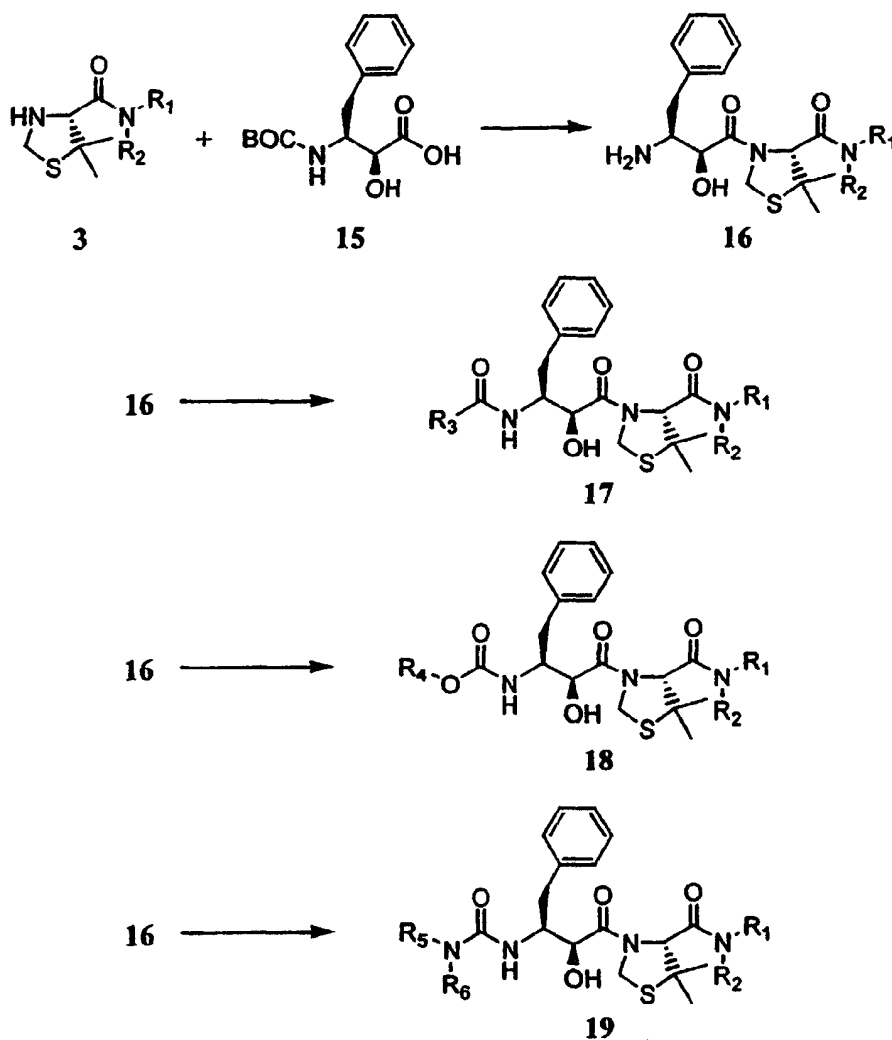
实施例 A65: 3-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(丙基-吗啉代)-酰胺



白色固体: $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.81, (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.41-6.91 (m, 10H), 6.62 (d, $J=7.7$, 1H), 5.12 (dd, $J=9.3$, 1H), 4.44-4.35 (m, 3H), 4.08-2.78 (m, 13H), 2.81-2.67 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

对($\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot 0.18\text{H}_2\text{O}$)计算的元素分析值: C (51.56), H (5.53), N (9.36), 测定值 C (52.05), H (5.95), N (6.51). HRMS (ESI) m/z 计算值: 599.2902, 测定值 599.2903.

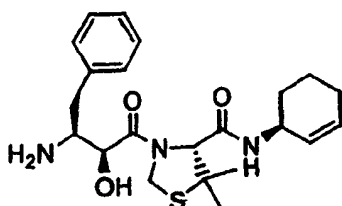
一般方法 B



使通式结构 3 的酰胺(按照与方法 A 部分中相同的方式合成)与 boc-保护的酸 15 偶联并接触甲磺酸而得到胺 16。使胺 16 接触所述的反应条件而生成一系列酰胺 17、氨基甲酸酯 18 和脲 19。

一般类型的 16 的胺的合成。

16a



如下制备标题化合物。将(R)-5,5-二甲基-噻唑烷-3,4-二甲酸 3-叔丁酯 1 (1.95 g, 7.47 mmol)溶于 EtOAc (25 mL)并冷却至 0 °C。加入二苯基氯磷酸酯(1.71 mL, 8.23 mmol), 随后加入 TEA (1.14 mL, 8.23 mmol)。将该反应体系在 0 °C 下搅拌 1 小时并用(S)-环己-2-烯基胺(0.8 g, 8.23 mmol)处理。将该反应混合物在室温下搅拌过夜、然后分配在 1N HCl (25 mL)与 EtOAc (30 mL)之间。用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤有机层、用 Na₂SO₄干燥并浓缩至得到黄色油状物。将所得油状物(2.54 g, 7.47 mmol)溶于 EtOAc (30 mL)且然后冷却至 0 °C。加入甲磺酸(2.27 mL, 33.62 mmol)并将该溶液在 0 °C 下搅拌 15 分钟、然后在室温下搅拌 4 小时。将该混合物重新冷却至 0 °C 并用 10%Na₂CO₃(30 mL)使该反应骤停并用 EtOAc (30 mL)提取。用盐水洗涤有机层、用 Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩至得到黄色油状物 3。将所得黄色油状物(1.86 g, 7.74 mmol)溶于 EtOAc (77 mL)。加入 BOC-AHPBA 4 (2.29 g, 7.74 mmol), 随后加入 HOBt (1.05g, 7.74 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后冷却至 0 °C。缓慢加入 DCC (1.60 g, 7.74 mmol)的 EtOAc (30 mL)溶液。将该混合物逐步温至室温并搅拌过夜。将该混合物过滤并用 1N HCl(40 mL)、饱和 NaHCO₃(40 mL)、盐水(40 mL)洗涤滤液、用 Na₂SO₄干燥并浓缩至得到粗白色固体(混有 DCU)。通过急

聚层析法除去 DCU(30% - 50% EtOAc 的己烷溶液)而得到白色固体(4 g, 7.73 mmol), 将其溶于 EtOAc (30 mL)且然后冷却至 0°C。加入甲磺酸(2.35 mL, 34.76 mmol)并将该溶液在 0°C 下搅拌 15 分钟, 然后在室温下搅拌 3 小时。将该混合物重新冷却至 0 °C 并用 10%Na₂CO₃(35 mL)使该反应骤停并用 EtOAc (30 mL)提取。用盐水洗涤有机层、用 Na₂SO₄ 干燥并在真空中浓缩至得到一种物质, 使其从 60% EtOAc 的己烷溶液中重结晶而得到 B 1(2.41 g, 80%)、为白色固体。

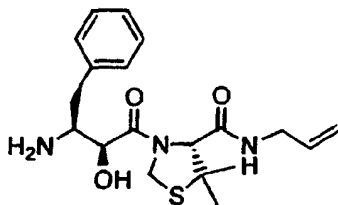
¹H

NMR (DMSO-d₆) δ 8.21 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.31-7.17 (m, 5H), 5.80 (d, *J* = 5.6, 1H), 5.52-5.48 (m, 2H), 5.30-5.25 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.21-4.00 (m, 3H), 3.15-2.70 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 2H), 2.00-1.00 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.31 (s, 3H);

对 C₂₂H₃₁N₃O₃S 计算的元素分析值: C, 63.28; H, 7.48; N, 10.06。测定值: C, 63.40; H, 7.20; N, 9.98。

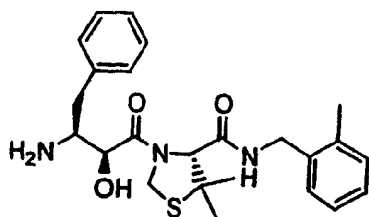
通过上述具体方法、使用所需的胺制备下列胺 16b-k。

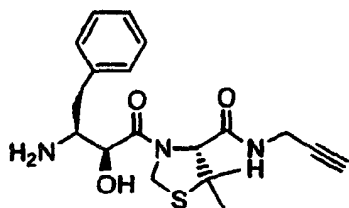
16b



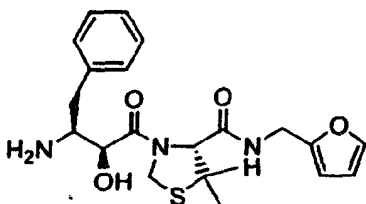
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.36 (t, *J* = 6.0, 1H), 7.36-7.14 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 5.34 (s br, 1H), 5.12 (d, *J* = 17.0, 1H), 4.96-4.88 (m, 3H), 4.34 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.0, 1H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 13.0, 1H), 2.87 (t, *J* = 9.0, 1H), 2.38 (dd, *J* = 13.0, 10.0, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

16c

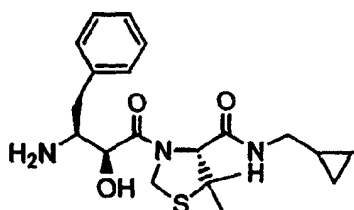


16d

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.69 (t, $J = 5.3$, 1H), 7.34-7.14 (m, 5H), 5.34 (s br, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 7.0$, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.07 (dd, $J = 13.4$, 2.5, 1H), 2.96 (t, $J = 2.6$, 1H), 2.88, (ddd, $J = 9.8$, 8.0, 2.8, 1H), 2.37 (dd, $J = 13.2$, 9.9, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

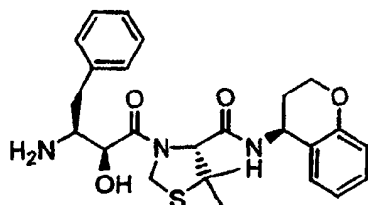
16e

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.74 (t, $J = 5.4$, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.34-7.14 (m, 5H), 6.24 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 3.3$, 1H), 5.32 (s br, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 9.0$, 1H), 3.09 (dd, $J = 13.1$, 2.6, 1H), 2.80 (ddd, $J = 10.0$, 8.0, 2.7, 1H), 2.33 (dd, $J = 13.1$, 10.0, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

16f

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.36 (t, $J = 5.4$, 1H), 7.33-7.15 (m, 5H), 5.30 (s br, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.09 (d, $J = 7.9$, 1H), 3.06 (dd, $J = 13.2$, 2.0, 1H), 3.02-2.77 (m, 3H), 2.47 (dd, $J = 13.4$, 10.1, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.80 (m, 1H), 0.28 (m, 2H), 0.06 (m, 2H).

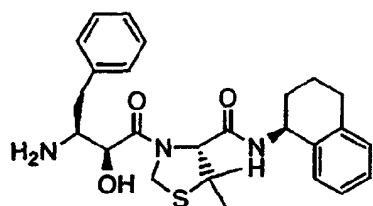
16g



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.29-7.20 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 6.8$, 1H), 6.89 (d, $J = 7.2$, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.53-6.46 (m, 1H), 5.32 (d, $J = 5.9$, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.17-3.90 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.20-1.70 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

对 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 63.94; H, 6.65; N, 8.95. 测定值: C, 63.76; H, 6.60; N, 8.98.

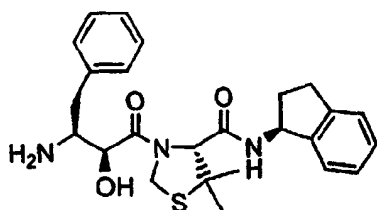
16h



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.37 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.30-6.66 (m, 9H), 5.29 (d, $J = 8.2$, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.70-2.40 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

对 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 66.78; H, 7.11; N, 8.99. 测定值: C, 66.90; H, 7.01; N, 8.98.

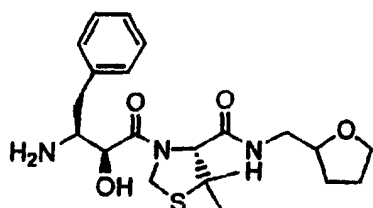
16i



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.28-6.82 (m, 9H), 5.33 (d, $J = 5.9$, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.85 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, $J = 8.1$, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

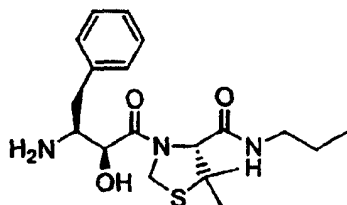
对 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 66.20; H, 6.89; N, 9.26. 测定值: C, 66.35; H, 7.01; N, 8.98.

16j

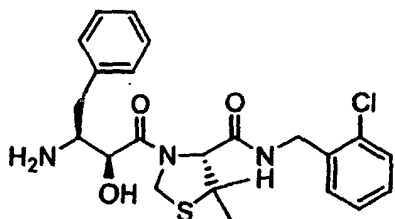


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.35 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 5.24 (d, $J = 8.1$, 1H), 4.92 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.88 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.83-3.51 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.23-3.07 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.34 (dd, $J = 13.0$, 10.1, 1H), 1.80-1.42 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

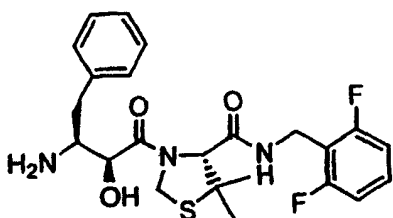
16k



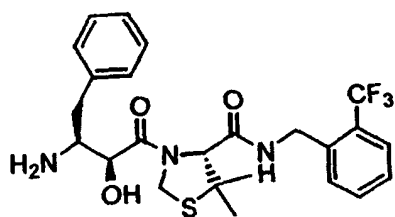
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.13 (t, $J = 5.4$, 1H), 7.35-7.15 (m, 5H), 5.28 (d, $J = 8.1$, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.07 (t, $J = 7.1$, 1H), 3.10-2.71 (m, 4H), 2.37 (dd, $J = 13.2$, 9.9, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.77 (t, $J = 7.4$, 3H).

16l

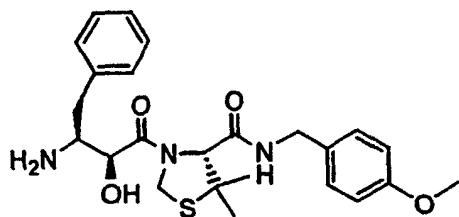
分离产率: 84%; MS (APCI, m/z): 461,463 (M+H).

16m

分离产率: 93%; MS (APCI, m/z): 464 (M+H).

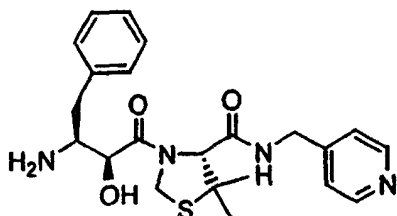
16n

分离产率: 86%; MS (APCI, m/z): 496 (M+H).

16o

分离产率: 87%; MS (APCI, m/z): 458.

16p



分离产率: 45%; MS (APCI, m/z): 341,429.

由 16a-k 合成一般类型 17、18 和 19 的终产物，
一般方法：

氨基甲酸酯形成#1-将通式结构 16 的相应胺、三乙胺(2 当量)和氯甲酸酯(1.1-1.2 当量)溶于二氯甲烷并在室温下的氮气环境中搅拌(1.5 小时至过夜)。然后在真空中除去溶剂并使所得的残余物进行硅胶急骤层析或制备型 HPLC 而得到所需产物。

氨基甲酸酯形成#2-用光气的(1.7 当量)甲苯溶液、随后用二异丙基乙胺(1.1 当量)和通式结构 16 的胺处理相应的醇。然后在真空中除去溶剂并使所得的残余物进行硅胶急骤层析或制备型 HPLC 而得到所需产物。

酰胺形成-向酸、胺 16 和 HOBT 溶于 CH₂Cl₂ 所得到的溶液中加入 EDC 并在室温下将该溶液搅拌过夜。在真空中浓缩该溶液并将残余物溶于乙酸乙酯和少量水。将该溶液用饱和 NH₄Cl 或 0.5N HCl(2x)、饱和 NaHCO₃(2x)、盐水(1X)洗涤、用 MgSO₄ 干燥并在真空中浓缩。使所得的残余物进行硅胶急骤层析或制备型 HPLC 而得到所需产物。

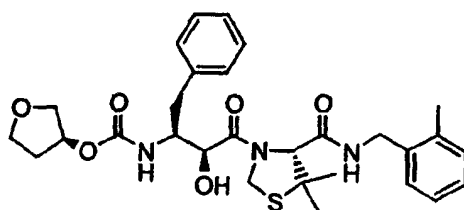
脲形成#1-将相应的胺和异氰酸酯(1.1-1.2 当量)溶于二氯甲烷并在

室温下的氨气环境中搅拌(1.5 小时至过夜)。然后在真空中除去溶剂并使所得残余物进行硅胶急骤层析或制备型 HPLC 而得到所需产物。

脲形成#2-将相应的胺溶于 CH_2Cl_2 并在 -78°C 下用二异丙基乙胺(1.5 当量)和光气(1 当量, 20% 甲苯溶液)。将所得溶液温至室温并用通式结构 16 的胺处理。使所得残余物进行硅胶急骤层析或制备型 HPLC 而得到所需产物。

具体的氨基甲酸酯的合成

实施例 B1: {1-苄基-3-[5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸四氢呋喃-3-基-酯



将(S)-(+)-3-羟基四氢呋喃(0.11 mL, 1.37 mmol)溶于甲苯(1 mL)并冷却至 0°C 、同时进行磁性搅拌。向该体系中加入光气的 20% 甲苯溶液(1.2 mL, 2.34 mmol)。将所得溶液在 23°C 下搅拌 24 小时、然后浓缩。将残余物溶于干 THF (3 mL)并用二异丙基乙胺(0.25 mL, 1.40 mmol)处理。将 16c 作为溶于 THF (0.3 g, 0.73 mmol)的淤浆加入并将所得琥珀色溶液在 23°C 下搅拌 3 小时。用 EtOAc (10 mL)稀释该溶液并用 10% 柠檬酸(25 mL)洗涤、用 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩至得到白色固体。

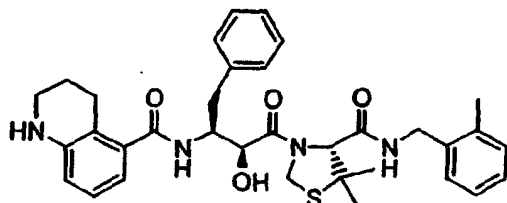
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23-7.09 (m, 9H), 6.79 (s br, 1H), 5.90 (s br, 1H), 5.16-3.63 (m, 17H), 1.55 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H);

;对 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS(ESI) m/z 的计算值 578.2301, 测定值: 578.2288; 对 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 60.71;

H, 6.85; N, 7.32. 测定值: C, 60.97; H, 6.47; N, 6.91.

具体酰胺的合成

实施例 B2: 1,2,3,4-四氢-喹啉-5-甲酸{(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-酰胺



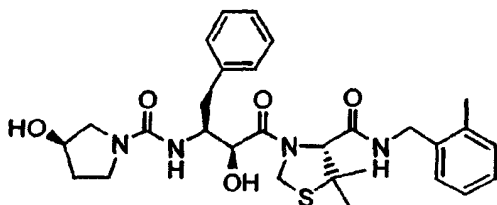
在 23°C 下将胺 16c (0.21 g, 0.48 mmol)和 1,2,3,4-四氢喹啉-5-甲酸 (0.085 g, 0.48 mmol)溶于干 CH₂Cl₂(5 mL)、同时进行磁性搅拌。将该溶液依次用 EDC (0.18 g, 0.96 mmol)、HOBT (0.13 g, 0.96 mmol)和三乙胺(0.14 mL, 0.96 mmol)处理。将所得产物搅拌 24 小时且然后倾入 H₂O(25 mL)。用 EtOAc (2 x 25 mL)提取该混合物。将合并的有机层依次用饱和 NaHCO₃(1x 50 mL)、0.5N HCl (1x 50 mL)和 H₂O(1 x 50 mL)洗涤。将所得产物用 Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。提供急骤层析法纯化残余物(40%-60% EtOAc 的己烷溶液)而得到标题化合物、为淡黄色固体(0.21 g, 72%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.32 (t, J = 5.1, 1H), 8.04 (d, J = 8.4, 1H), 7.33-7.10 (m, 9H), 6.79 (t, J = 7.7, 1H), 6.41 (d, J = 8.1, 1H), 6.22 (d, J = 7.3, 1H), 5.71 (s br, 1H), 5.46 (d, J = 6.8, 1H), 5.14 (d, J = 9.2, 1H), 5.01 (d, J = 9.2, 1H), 4.48-4.37 (m, 4H), 4.11 (dd, J = 15.0, 4.8, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

; 对 C₃₄H₄₀N₄O₄SNa(M + Na)⁺的 HRMS(ESI)m/z 的计算值: 623.2662, 测定值: 623.2669; 对 C₃₄H₄₀N₄O₄S 计算的元素分析值: C, 66.97; H, 6.78; N, 9.18. 测定值: C, 66.97; H, 6.73; N, 9.12.

具体的脲合成

实施例 B3: 3-(2-羟基-3-[[1-(3-羟基-吡咯烷-基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸-2-甲基-苄酰胺



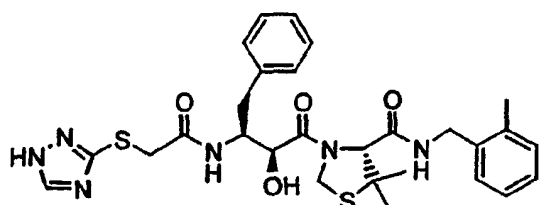
将(R)-吡咯烷-3-醇(0.21 g, 2.40 mmol)溶于干 CH_2Cl_2 (15 mL)并在氩气环境中冷却至 -78°C , 同时进行磁性搅拌。向该溶液中加入二异丙基乙胺(0.63 mL, 3.63 mmol), 随后加入光气的 20% 甲苯(1.2 mL, 2.40 mmol)溶液。将所得黄色溶液在 -78°C 下搅拌 20 分钟、然后将该体系温至室温。浓缩该溶液并重新溶于干 CH_2Cl_2 (5 mL)和 THF (5 mL)。向该体系中加入二异丙基乙胺(0.31 mL, 1.81 mmol), 随后加入 16c。将所得产物在 23°C 下搅拌 16 小时、然后用 EtOAc (50 mL)稀释。将该混合物依次用 10% 柠檬酸(1 x 50 mL)、饱和 NaHCO_3 (1 x 50 mL)、 H_2O (1 x 50 mL)洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。通过闪蒸塔色谱法纯化残余物(5% MeOH 的 EtOAc 溶液)而得到标题化合物(0.12 g, 18%)、为白色泡沫。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.34-7.09 (m, 10H), 5.99 (d, $J = 8.3$, 1H), 5.04 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.96 (d, $J = 9.5$, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.48-4.38 (m, 3H), 4.22-3.83 (m, 4H), 3.29-3.04 (m, 3H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.82-1.69 (m, 2H);

; $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 577.2455, 测定值: 577.2440; 对 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 58.96; H, 7.17; N, 9.48; S, 5.43。测定值: C, 58.90; H, 6.40; N, 9.23; S, 5.24。

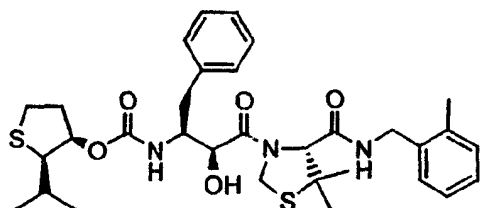
通过上述相应的具体方法、使用所需的 P2 碎片制备下列实施例。

实施例 B4: 3-{2-羟基-4-苯基-3-[2-(2H-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-乙酰氨基]-丁酰基}5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸-2-甲基-苄酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 14.00 (s br, 1H), 8.54 (s br, 1H), 8.35 (t, $J = 5.7$, 1H), 8.30 (s br, 1H), 7.32-7.06 (m, 10H), 4.98 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.92 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.43-4.36 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.77 (s br, 2H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); ; $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 605.1975, 测定值: 605.1988; 对 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 57.27; H, 5.92; N, 14.31; S, 10.92. 测定值: C, 57.21; H, 5.97; N, 14.10; S, 10.71.

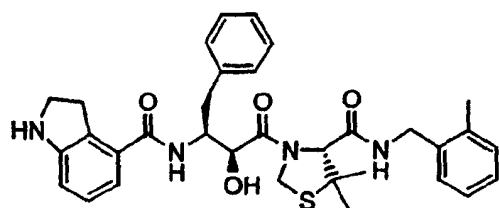
实施例 B5: {(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸(R)-2-异丙基-四氢噻吩-3-基酯



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.38 (s br, 2H), 7.42-7.09 (m, 9H), 5.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.52-3.80 (m, 5H), 3.19-2.79 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.99-1.71 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.99 (m, 6H);

; 对 $C_{32}H_{43}N_3O_5S_2$ 计算的元素分析值: C, 62.61; H, 7.06; N, 6.85. 测定值: C, 62.45; H, 6.84; N, 7.04.

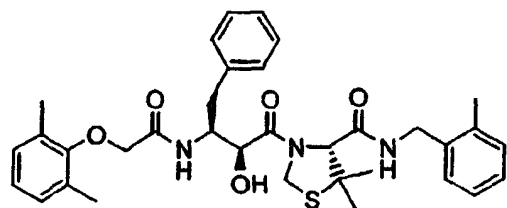
实施例 B6: 2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸{(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氧基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-酰胺



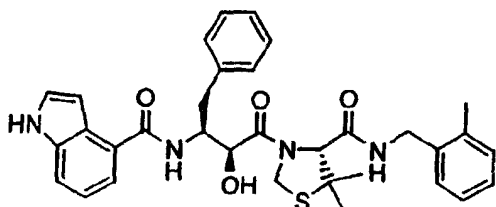
淡黄色固体: IR (净, cm^{-1}) 3417, 1644, 1529, 1453, 1114; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.35 (t, $J = 5.1$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.34-7.11 (m, 9H), 6.91 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.78 (d, $J = 5.5$, 1H), 6.70 (d, $J = 7.5$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.7$, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.00 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.51-4.36 (m, 4H), 4.13 (dd, $J = 15.0, 4.6$, 1H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.80-2.00 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

; $C_{33}H_{38}N_4O_4SNa(M + Na)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 609.2506, 测定值: 609.2485.

实施例 B7: (R)-3-[(2S,3S)-3-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-乙酰基氨基]-2-羟基-基-4-苄基-丁酰基]-5,5-二甲基噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



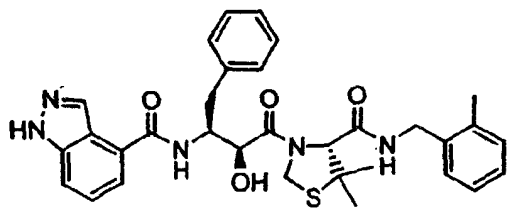
实施例 B8: 1H-吡啶-4-甲酸{(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-酰胺



白色固体; IR (净, cm^{-1}) 3422, 1642, 1520, 1349, 1114; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.36 (t, $J = 6.1$, 1H), 8.18 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.51-7.06 (m, 12H), 6.71 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 6.4$, 1H), 5.11 (d, $J = 9.3$, 1H), 5.04 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.58-4.49 (m, 3H), 4.39 (dd, $J = 15.2, 6.6$, 1H), 4.14 (dd, $J = 15.2, 4.9$, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS(ESI) m/z 的计算值: 607.2349, 测定值: 607.2350.

实施例 B9: 1H-吡啶-4-甲酸{1-苄基-3-[5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-酰胺

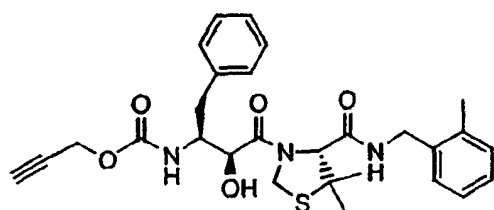


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.2$, 1H), 8.35 (t, $J = 5.6$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68-7.06 (m, 12H), 5.53 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.13 (d, $J = 9.1$, 1H), 5.06 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.61-4.54 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.40 (dd, $J = 14.9, 6.2$, 1H), 4.16 (dd, $J = 14.9, 4.7$, 1H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (s, 3H);

; $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值:

608.2302, 测定值: 608.2273; 对 $C_{32}H_{35}N_5O_4S_2 \cdot 0.35H_2O$ 计算的元素分析值: C, 64.92; H, 6.08; N, 11.83; S, 5.42. 测定值: C, 65.15; H, 6.21; N, 11.44; S, 5.13.

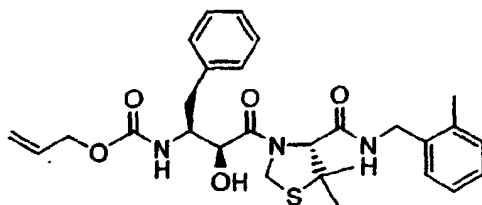
实施例 B10 : {(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸丙-2-炔酯



分离产率 83%; 1H -NMR (400 MHz, $dms\text{-}d_6$): δ 8.30 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.0 – 7.3 (m, 10H), 5.35 (d, 1H), 4.96 (q, 2H), 4.48 – 4.31 (m, 5H), 4.14 (dd, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.7 (dd, 1H), 2.61 (t, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); IR (KBr in cm^{-1}): 3302, 1711, 1643, 1528, 1237, 1047; MS (APCI, m/z): 524 (M+H):

$C_{28}H_{33}N_3O_5S_1 \cdot 0.21H_2O$ 计算值: C63.76, H6.39, N7.97, 测定值: C64.22, H6.35, N8.02; HPLC: R_f (分钟)20.177; 纯度: 99%.

实施例 B11 : {(1S, 2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸烯丙酯

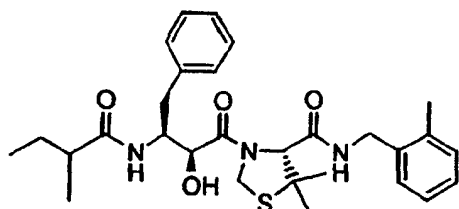


分离产率 83%;

¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.30 (t, 1H), 7.04 – 7.35 (m, 10H), 5.7 – 5.83 (m, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.96 (q, 2H), 4.3 (s, 1H), 4.3 – 4.43 (m, 4H), 4.13 (dd, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); IR (KBr in cm⁻¹): 3324, 1691, 1645, 1530, 1238, 1041; MS (APCI, m/z): 526 (M+H), 468;

C₂₈H₃₅N₃O₅S₁·0.35H₂O 计算值: C63.22, H6.76, N7.90, 测定值: C66.98, H6.71, N7.99; HPLC: R_f (分钟)20.97; 纯度: 98%.

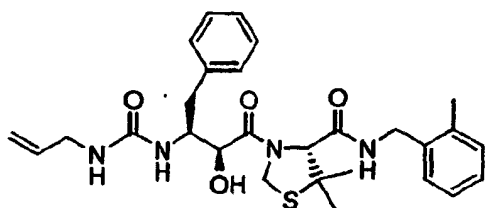
实施例 B12: (R)-3-[(2S, 3S)-2-羟基-3-(2-甲基-丁酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率 75%; ¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.37 (q, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.04 – 7.37 (m, 9H), 5.24 (brd, 1H), 5.11 (t, 1H), 5.04 (dd, 1H), 4.5 – 4.28 (m, 3H), 4.15 (m, 2H), 2.75 – 2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.5 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.02 – 1.24 (m, 2H), 0.93 (d) + 0.7 (m) + 0.41 (t) 6H; IR (KBr in cm⁻¹): 3311, 2966, 1642, 1530; MS (APCI, m/z): 526 (M+H), 480, 265;

C₂₉H₃₉N₃O₄S₁·0.38H₂O 计算值: C65.41H7.53N7.89, 测定值: C66.26, H7.48, N7.99; HPLC: R_f (分钟)20.68; 纯度: 100%.

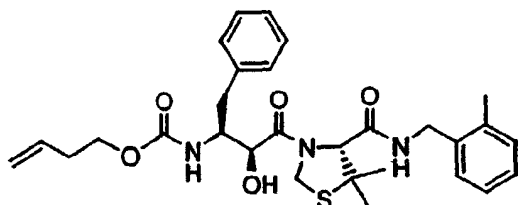
实施例 B13: (R)-3-[(2S,3S)-3-(3-烯丙基-脲基)-2-羟基-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率 65%； ¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.35 (t, 1H), 7.35 – 7.04 (m, 10H), 6.13 (d, 1H), 5.96 (t, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.13 – 4.87 (m, 5H), 4.5 – 4.35 (m, 2H), 4.17 (dd, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); MS (APCI, m/z): 541 (M+H), 442, 396, 277;

HPLC: R_f (分钟)21.058; 纯度: >95%.

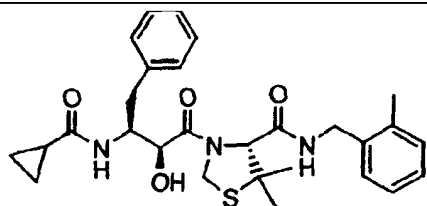
实施例 B14 : {(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸丁-3-烯酯



分离产率 81%； ¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.26 (t, 1H), 7.0 – 7.27 (m, 10H), 5.7 – 5.56 (m, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.83 – 5.04 (m, 4H), 4.4 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.13 (dd, 1H), 3.65 – 3.87 (m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); MS (APCI, m/z): 540 (M+H), 468;

HPLC: R_f (分钟)21.31; 纯度: 96%.

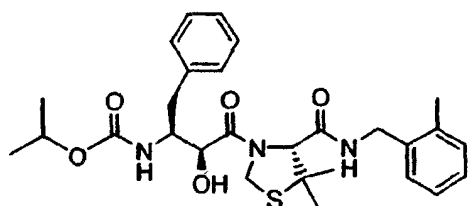
实施例 B15: 3-[(S)-3-(环丙烷羰基-氨基)-2-羟基-4-苄基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率 78%; ¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.35 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.0 – 7.26 (m, 10H), 5.174 (d, 1H), 5.0 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.3 – 4.44 (m, 2H), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 2.30 – 2.70 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.52 (m, 2H), 0.44 (m, 2H); MS (APCI, m/z): 510 (M+H), 265;

HPLC: R_f (分钟)19.857; 纯度: 94%.

实施例 B16: {(S)-1-苄基-3-[5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸异丙酯

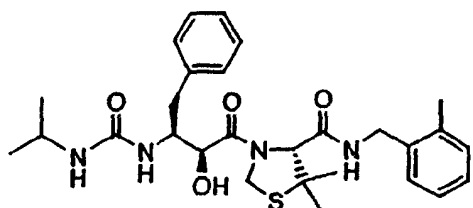


分离产率 81%; ¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.26 (t, 1H), 7.0 – 7.30 (m, 10H), 5.26 (brs, 1H), 4.91 (q, 2H), 4.35 – 4.13 (m, 2H), 4.13 (dd, 1H), 4.83 (t, 1H), 3.7 (q, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.52 (t, 1H), 2.2 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.74 (t, 6H); MS (APCI, m/z): 528 (M+H), 468;

HPLC: R_f (分钟)21.127; 纯度: 98%.

实施例 B17: 3-[(S)-2-羟基-3-(3-异丙基-脲基)-4-苄基-丁酰基]-5,5-二甲

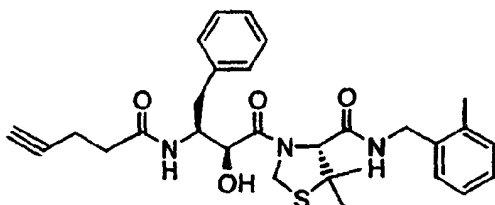
基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率 81%；¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.35 (t, 1H), 7.0 – 7.32 (m, 10H), 5.87 (d, 1H), 5.7 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.48 – 4.3 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.83 (d, 3H) ; MS (APCI, m/z): 527 (M+H), 442, 396, 263;

HPLC: R_f (分钟)19.94; 纯度: 95%.

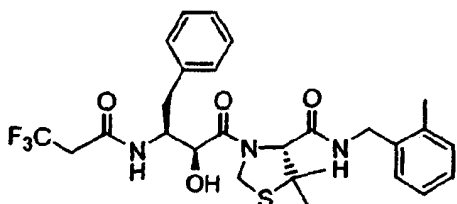
实施例 B18: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-戊-4-炔酰基氨基-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率 79%；¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.35 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.35 – 7.0 (m, 10H), 5.26 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.74 – 2.52 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (s, 3H) ; IR (KBr in cm⁻¹): 3294, 1642, 1530, 744; MS (APCI, m/z): 522 (M+H), 476, 265;

C₃₀H₃₆N₄O₄S_{1.244} H₂O 计算值: C60.80, H6.95, N9.45, 测定值: C65.67, H6.61, N10.21 ; HPLC: R_f (分钟) 19.787; 纯度: 100%.

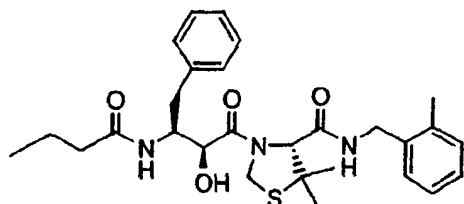
实施例 B19: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-4-苯基-3-(3,3,3-三氟乙酰基氨基)-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率 72%; ¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.48 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 7.35 – 7.04 (m, 10H), 5.35 (d, 1H), 5.0 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.7 (d, 1H), 2.6 (t, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); IR (KBr in cm⁻¹): 3305, 1649, 1534, 1239, 1110, 743; MS (APCI, m/z): 552 (M+H), 431, 265;

$C_{27}H_{32}N_3O_4S_1F_3 \cdot 0.41 H_2O$ 计算值: C58.01, H5.92, N7.52, 测定值: C58.79, H5.85, N7.62; HPLC: R_f (分钟) 20.319; 纯度: 100%.

实施例 B20: (R)-3-((2S,3S)-3-丁酰基氨基-2-羟基-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



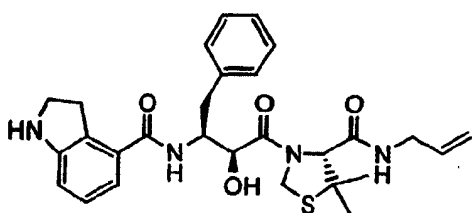
分离产率 72%; ¹H-NMR (400 MHz, dms_o-d₆): δ 8.35 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.35 – 7.04 (m, 10H), 5.22 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 2.67 (d, 1H), 2.56 (t, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.91 (t, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (s+m, 5H),

0.65 (t, 3H); IR (KBr in cm⁻¹): 3308, 2967, 1641, 1534, 743; MS (APCI, m/z): 512

(M+H), 466, 265,

C₂₈H₃₅N₃O₄S₁·0.48 H₂O 计算值: C65.16, H7.03, N7.71, 测定值: C65.16, H7.09, N8.44; HPLC: Rf (分钟) 20.070; 纯度: 95%.

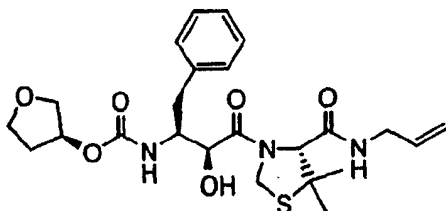
实施例 B21: 2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸[(1S,2S)-3-((R)-4-烯丙基氨基甲酰基-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基)-1-苄基-2-羟基-3-氧代-丙基]-酰胺



米色固体; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.09 (t, J = 5.7, 1H), 8.00 (d, J = 8.6, 1H), 7.70 (d, J = 7.7, 1H), 7.34-7.11 (m, 6H), 6.91 (t, J = 7.9, 1H), 6.68 (d, J = 8.1, 1H), 5.80-5.71 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.44 (d, J = 7.0, 1H), 5.23-5.01 (m, 4H), 4.47-4.39 (m, 4H), 3.73-3.61 (m, 2H), 2.99-2.81 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

C₂₈H₃₄N₄O₄SNa(M + Na)⁺ 的 HRMS(ESI)m/z 的计算值 : 545.219, 测定值: 545.2205.

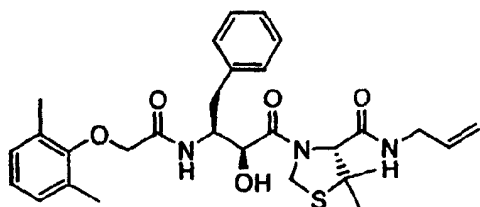
实施例 B22: [(1S,2S)-3-((R)-4-烯丙基氨基甲酰基-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基)-1-苄基-2-羟基-3-氧代-丙基]-氨基甲酸(S)-(四氢-呋喃-3-基)酯



白色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.06 (t, $J=5.9$, 1H), 7.27-7.12 (m, 6), 5.76 (m, 1H), 5.39 (d, $J=7.1$, 1H), 5.19 (dd, $J=17.2, 1.7$, 1H), 5.03-4.90 (m, 4H), 4.39-4.35 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.76-3.58 (m, 5H), 3.42 (d, $J=10.4$, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

对 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS(ESI) m/z 的计算值 : 514.1982, 测定值: 514.1967.

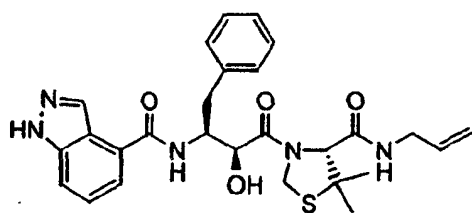
实施例 B23: (R)-3-[(2S,3S)-3-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰基氨基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸烯丙基酰胺



白色固体; IR(净, cm^{-1}) 3418, 1651, 1532, 1454, 1372, 1264, 1195; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.15 (t, $J=5.7$, 1H), 8.10 (d, $J=8.8$, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 7.00-6.89 (m, 3H), 5.83-5.71 (m, 1H), 5.48 (d, $J=6.8$, 1H), 5.21 (dd, $J=17.2, 1.8$, 1H), 5.03-4.91 (m, 3H), 4.49-4.36 (m, 3H), 4.16 (d, $J=14.1$, 1H), 3.98 (d, $J=14.1$, 1H), 3.72 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

$\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS(ESI) m/z 的计算值 : 562.2346, 测定值: 562.2324.

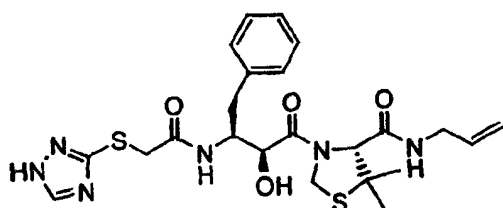
实施例 B24: 1-H-吡唑-4-甲酸[3-(4-烯丙基氨基甲酰基-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基)-1-苄基-2-羟基-3-氧代-丙基]-酰胺



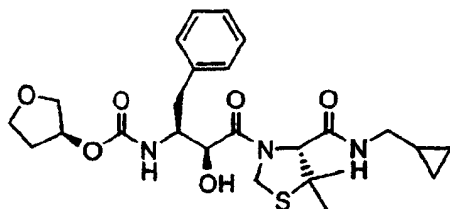
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.2$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.68-7.11 (m, 8H), 5.81-5.72 (m, 1H), 5.52 (d, $J = 6.8$, 1H), 5.24-4.83 (m, 4H), 4.57 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);

;对 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 61.63; H, 6.04; N, 13.31; S, 6.09. 测定值: C, 61.63; H, 6.09; N, 12.95; S, 5.95.

实施例 B25 : (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-4-苯基-3-[2-(1H-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-乙酰基氨基]-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸烯丙基酰胺



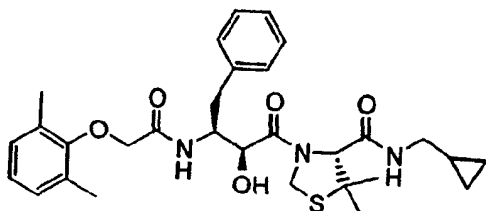
实施例 B26: {(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-4-(环丙基甲基-氨基甲酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸(S)-(四氢-咪喃-3-基)酯



白色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.99 (t, $J=5.7$, 1H), 7.28-7.07 (m, 6H), 5.32 (d, $J=7.3$, 1H), 4.96-4.92 (m, 3H), 4.38 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.76-3.54 (m, 4H), 3.41 (d, $J=10.4$, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.73-2.54 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), 0.15 (m, 2H);

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS(ESI) m/z 的计算值: 528.2139, 测定值: 528.2121.

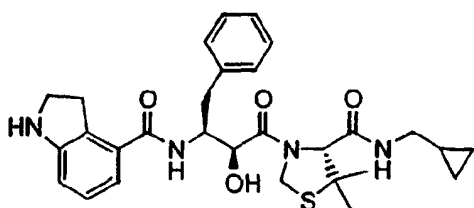
实施例 B27 : (R)-3-((2S,3S)-3-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰基氨基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸环丙基甲基-酰胺



白色固体; IR (净, cm^{-1}) 3413, 1648, 1531, 1443, 1390, 1196; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.12 (d, $J=9.0$, 1H), 8.06 (t, $J=5.7$, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 7.01-6.89 (m, 3H), 5.44 (d, $J=6.8$, 1H), 4.97 (d, $J=9.0$, 1H), 4.91 (d, $J=9.0$, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.16 (d, $J=14.2$, 1H), 3.98 (d, $J=14.2$, 1H), 3.10-2.76 (m, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.15 (m, 2H);

$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 576.2503; 测定值 576.2503.

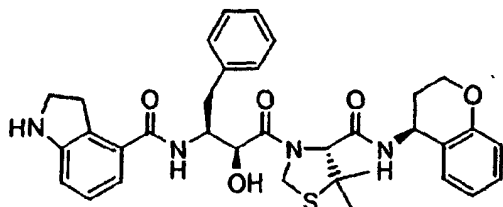
实施例 28: 2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酸{(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-4-(环丙基甲基-氨基甲酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-酰胺



淡黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.03-8.01 (m, 2H), 7.35-7.11 (m, 5H), 6.91 (t, $J=7.7$, 1H), 6.69 (d, $J=7.9$, 1H), 6.52 (d, $J=7.7$, 1H), 5.58 (s br, 1H), 5.39 (d, $J=6.8$, 1H), 5.06 (d, $J=9.2$, 1H), 4.99 (d, $J=9.2$, 1H), 4.48-4.39 (m, 4H), 2.98-2.79 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.87 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), 0.14 (m, 2H);

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 计算值 559.2349; 测定值 559.2353.

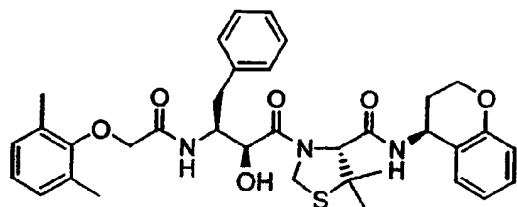
实施例 B29: 2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸{(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-4-((S)-苯并二氢吡喃-4-基氨基甲酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-酰胺



米色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.52 (d, $J=8.1$, 1H), 8.21 (d, $J=8.4$, 1H), 7.54-6.72 (m, 13H), 5.40 (d, $J=5.9$, 1H), 5.20-4.90 (m, 3H), 4.70-4.12 (m, 3H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.20-1.90 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H);

$\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 685.2303; 测定值 685.2319; 对 $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 65.47; H, 6.30; N, 8.98. 测定值: C, 65.34; H, 6.02; N, 8.75.

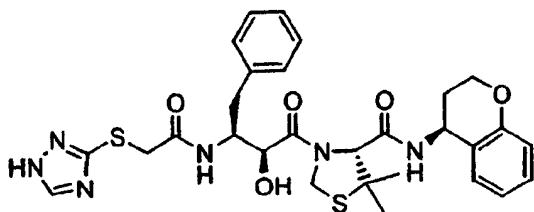
实施例 B30: (R)-3-((2S,3S)-3-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰基氨基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-苯并二氢吡喃-4-基酰胺



白色固体 ; mp = 105-107 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.49 (d, J = 7.7, 1H), 8.14 (d, J = 8.6, 1H), 7.40-6.65 (m, 12H), 5.44 (d, J = 7.3, 1H), 4.96 (d, J = 8.6, 1H), 4.94 (d, J = 8.6, 1H), 4.44-3.94 (m, 8H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H);

$\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 654.2608; 测定值 654.2622; 对 $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 66.54; H, 6.54; N, 6.65. 测定值: C, 66.54; H, 6.68; N, 6.69.

实施例 B31: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-4-苯基-3-[2-(1H-[1,2,4]三唑-3-基硫烷基)-乙酰基氨基]-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-苯并二氢吡喃-4-基酰胺

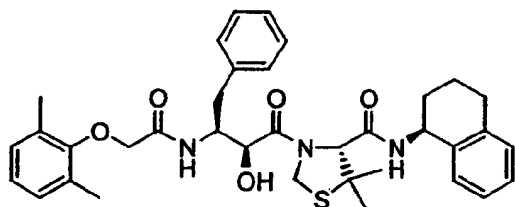


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 8.2, 1H), 8.37 (d, J = 8.6, 1H), 8.23 (s br, 1H), 7.20-7.08 (m, 7H), 6.85-6.74 (m, 2H), 5.26 (d, J = 6.6, 1H), 4.98-4.89 (m, 3H), 4.41 (s, 1H),

4.30-4.20 (m, 4H), 3.75 (dd, $J = 22.2, 14.5, 2\text{H}$), 2.75-2.50 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 2H),
1.48 (s, 3H), 1.44 (s, 3H);

; $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 $(\text{M} + \text{Na})^+$
633.1924, 测定值 633.1930.

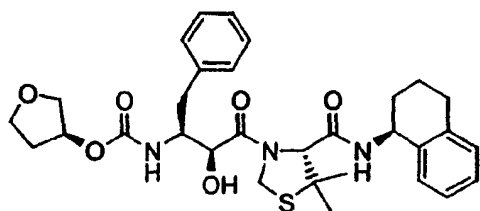
实施例 B32: ((1S,2S)-1-苄基-3-{(R)-5,5-二甲基-4-[(S)-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)氨基甲酰基]-噻唑烷-3-基}-2-羟基-3-氧代-丙基)-氨基甲酸 2,6-二甲基-苄酯



白色固体: $\text{mp} = 88-90\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.30 (d, $J = 8.9, 1\text{H}$), 8.15 (d, $J = 9.3, 1\text{H}$), 7.35-6.85 (m, 12H), 5.45 (d, $J = 6.0, 1\text{H}$), 5.20-4.90 (m, 2H), 4.45-3.90 (m, 6H), 2.80-2.62 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H);

$\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 652.2816;
测定值 652.2836. 对 $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 68.65; H, 6.88; N, 6.67. 测定值: C, 68.45; H, 6.98; N, 6.58.

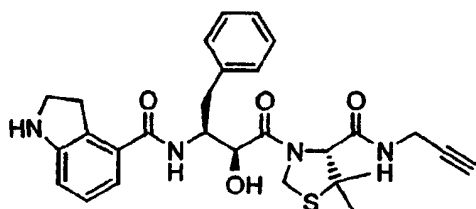
实施例 B33: ((1S,2S)-1-苄基-3-{(R)-5,5-二甲基-4-[(S)-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)氨基甲酰基]-噻唑烷-3-基}-2-羟基-3-氧代-丙基)-氨基甲酸(S)-(四氢-咪喃-3-基)酯



白色固体: mp = 103-105 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 7.9, 1H), 7.30-7.08 (m, 10H), 5.50 (d, J = 7.9, 1H), 5.00-4.90 (m, 3H), 4.42-4.38 (m, 3H), 4.00-3.30 (m, 5H), 3.00-2.40 (m, 4H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.40-1.38 (m, 2H);

$\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 604.2452; 测定值 604.2430. 对 $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 63.51; H, 6.79; N, 7.17. 测定值: C, 63.40; H, 6.73; N, 7.08.

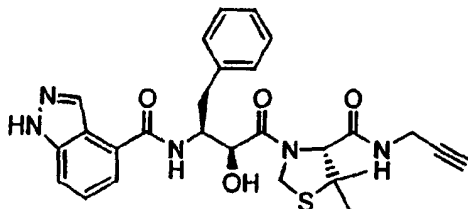
实施例 B34: 2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸[(1S,2S)-1-苄基-3-((R)-5,5-二甲基-4-丙-2-炔基氨基甲酰基-噻唑烷-3-基)-2-羟基-3-氧代-丙基]-酰胺



橙色固体: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.41 (t, J = 5.0, 1H), 8.01 (d, J = 8.3, 1H), 7.34-7.11 (m, 5H), 6.91 (t, J = 7.7, 1H), 6.68 (d, J = 7.5, 1H), 6.52 (d, J = 7.9, 1H), 5.58 (s br, 1H), 5.45 (d, J = 6.8, 1H), 5.06 (d, J = 9.3, 1H), 4.99 (d, J = 9.5, 1H), 4.48-4.37 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 543.2036; 测定值 543.2039.

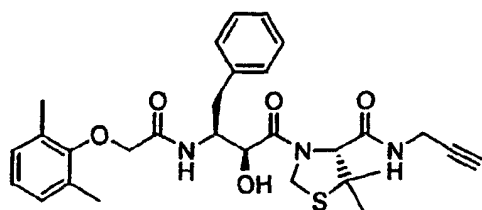
实施例 B35: 1-H-咪唑-4-甲酸[1-苄基-3-(5,5-二甲基-4-丙-2-炔基氨基甲酰基-噻唑烷-3-基)-2-羟基-3-氧代-丙基]-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.68-7.12 (m, 8H), 5.54 (d, $J=5.6$, 1H), 5.10 (d, $J=9.3$, 1H), 5.08 (d, $J=9.3$, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.03 (t, $J=2.5$, 1H), 2.89 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.38 (s, 3H);

; $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 542.1832; 测定值 542.1855; 对 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 61.87; H, 5.67; N, 13.36; S, 6.12. 测定值: C, 61.85; H, 5.64; N, 13.19; S, 6.08.

实施例 B36: (R)-3-{(2S,3S)-3-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰基氨基]-2-羟基-4-苄基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸丙-2-炔基酰胺

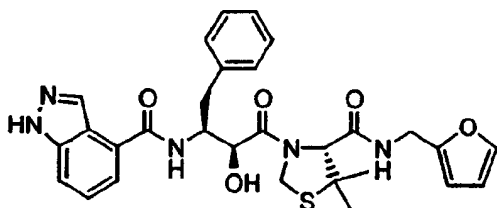


白色固体; IR (净, cm^{-1}) 3418, 1658, 1530, 1378, 1196; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.46 (t, $J=5.1$, 1H), 8.10 (d, $J=9.0$, 1H), 7.33-7.14 (m, 5H), 7.01-6.89 (m, 3H), 5.49 (d, $J=6.8$, 1H), 4.97 (d, $J=9.2$, 1H), 4.92 (d, $J=9.0$, 1H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.15 (d, $J=14.3$, 1H), 3.99 (d, $J=14.1$, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.77 (m, 2H),

1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.13 (s, 6H);

$C_{29}H_{35}N_3O_5SNa(M + Na)^+$ 计算值 560.2190; 测定值 560.2168.

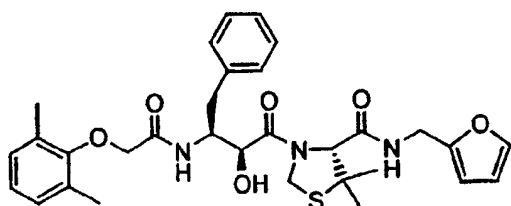
实施例 B37: 1-H-咪唑-4-甲酸(1-苄基-3-{4[(咪唑-2-基甲基)-氨基甲酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基}-2-羟基-3-氧代-丙基)-酰胺



1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.68-7.12 (m, 9H), 6.34 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.54 (d, $J=6.6$, 1H), 5.10 (d, $J=9.2$, 1H), 5.06 (d, $J=9.2$, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H);

; $C_{29}H_{31}N_5O_5SNa$ 计算值($M + Na$) $^+$ 584.1938, 测定值 584.1922;
对 $C_{29}H_{31}N_5O_5S \cdot 0.5H_2O$ 计算的元素分析值: C, 61.03; H, 5.65; N, 12.27;
S, 5.62. 测定值: C, 61.14; H, 5.60; N, 12.17; S, 5.60.

实施例 B38: (R)-3-((2S,3S)-3-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰基氨基]-2-羟基-4-苄基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(咪唑-2-基甲基)-酰胺

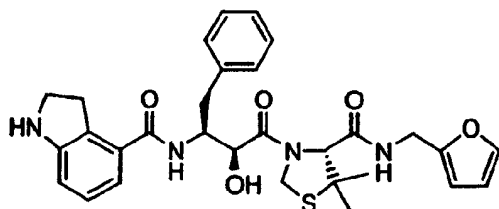


白色固体;

IR (净, cm^{-1}) 3409, 1657, 1530, 1452, 1371, 1195; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.47 (t, $J=5.7$, 1H), 8.12 (d, $J=8.8$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32-7.14 (m, 5H), 7.01-6.89 (m, 3H), 6.33 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.50 (d, $J=7.0$, 1H), 4.97 (d, $J=9.0$, 1H), 4.92 (d, $J=9.0$, 1H), 4.46-4.27 (m, 5H), 4.15 (d, $J=14.3$, 1H), 4.00 (d, $J=14.3$, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.31 (s, 3H);

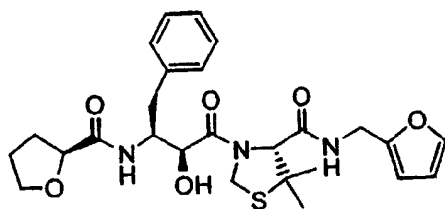
$\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 602.2295; 测定值 602.2310.

实施例 B39: 2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸((1S,2S)-1-苄基-3-{(R)-4-[(咪唑-2-基甲基)-氨基甲酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基}-2-羟基-3-氧代-丙基)-酰胺



淡粉红色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.42 (t, $J=5.3$, 1H), 8.02 (d, $J=8.2$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34-7.11 (m, 6H), 6.91 (t, $J=7.7$, 1H), 6.69 (d, $J=7.7$, 1H), 6.52 (d, $J=7.7$, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.58 (s br, 1H), 5.46 (d, $J=6.6$, 1H), 5.06 (d, $J=9.2$, 1H), 4.99 (d, $J=9.2$, 1H), 4.48-4.18 (m, 5H), 4.40 (s, 1H), 3.00-2.79 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

实施例 B40: (R)-3-{(2S,3S)-2-羟基-4-苄基-3-[(S)-1-四氢-咪唑-2-基-甲酰基]-氨基]-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(咪唑-2-基甲基)-酰胺

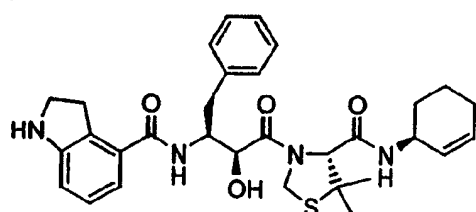


黄白色固体;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.44 (t, $J = 5.3$, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 5H), 6.34 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.45 (d, $J = 6.8$, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.28 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.65-1.33 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (s, 3H);

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 538.1982; 测定值 538.1997.

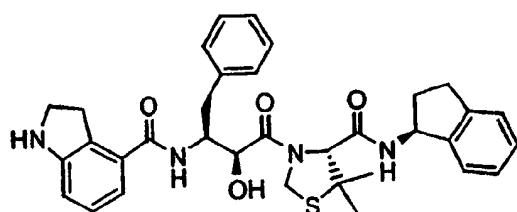
实施例 B41: 2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酸{(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-4-[(S)-环己-2-烯基氨基甲酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.01 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.94 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.36-7.06 (m, 5H), 6.90 (t, $J = 7.6$, 1H), 6.69 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.52 (d, $J = 7.6$, 1H), 5.80-5.68 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 6.7$, 1H), 5.07 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.98 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.49-4.32 (m, 3H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.00-2.71 (m, 6H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);

; $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 585.2506; 测定值 585.2500; 对 $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 64.11; H, 6.94; N, 9.65. 测定值: C, 64.38; H, 6.72; N, 9.54.

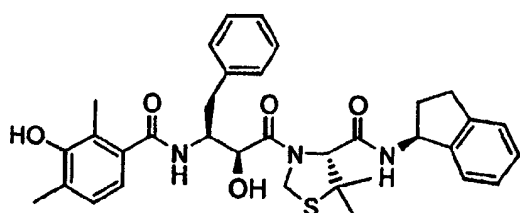
实施例 B42: 2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酸{(1S,2S)-1-苄基-2-羟基-[3-(R)-4-[(S)-茚满-1-基氨基甲酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基]-3-氧代-丙基}-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.32 (d, $J = 8.1$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.33-7.11 (m, 9H), 6.91 (t, $J = 7.6$, 1H), 6.71 (d, $J = 7.6$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.6$, 1H), 5.36-5.25 (m, 2H), 5.09 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.01 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.50 (d, $J = 3.6$, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 2.97-2.71 (m, 6H), 2.39-2.34 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H);

; $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 621.2506; 测定值 621.2519; 对 $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 67.69; H, 6.43; N, 9.29。测定值: C, 67.73; H, 6.26; N, 8.98。

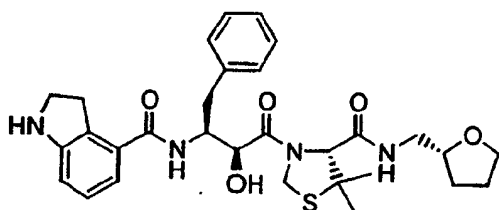
实施例 B43: (R)-3-((2S, 3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2,4-二甲基-苯基)-乙酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-茚满-1-基酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.33 (d, $J = 7.7$, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.32-7.12 (m, 9H), 6.86 (d, $J = 7.7$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.7$, 1H), 5.38-5.26 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.03 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.60-4.30 (m, 4H), 2.95-2.64 (m, 3H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H);

; $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 624.2503; 测定值 624.2509; 对 $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 67.86; H, 6.53; N, 6.98。测定值: C, 67.77; H, 6.50; N, 6.79。

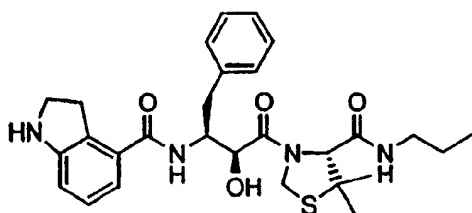
实施例 B44: 2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸[(1S,2S)-1-苄基-3-((R)-5,5-二甲基-4-[[1-(四氢-咪唑-2-基)甲基]-氨基甲酰基]-噻唑烷-3-基)-2-羟基

-3-氧代-丙基]-酰胺

白色固体; IR (净, cm^{-1}) 3401, 2978, 2861, 1643, 1531, 1455, 1372, 1279, 1073; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.04 (m, 2H), 7.35-7.11 (m, 6H), 6.90 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.68 (d, $J = 7.7$, 1H), 6.52 (d, $J = 7.7$, 1H), 5.58 (s br, 1H), 5.39 (d, $J = 6.8$, 1H), 5.06 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.97 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.49-4.36 (m, 3H), 3.83-3.56 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.99-2.78 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 589.2455; 测定值 589.2440.

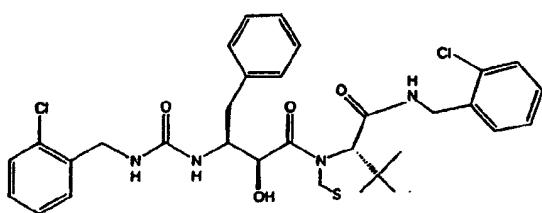
实施例 B45: 2,3-二氢-1H-咪唑-4-甲酸[(1S,2S)-1-苄基-3-((R)-5,5-二甲基-4-丙氨基甲酰基-噻唑烷-3-基)-2-羟基-3-氧代-丙基]-酰胺



粉红色固体; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.01 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.89 (t, $J = 5.3$, 1H), 7.35-7.10 (m, 5H), 6.90 (t, $J = 7.8$, 1H), 6.68 (d, $J = 7.8$, 1H), 6.52 (d, $J = 7.8$, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.39 (d, $J = 6.9$, 1H), 5.05 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.98 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.04-2.78 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.43-1.30 (m, 2H), 0.82 (t, $J = 7.5$, 3H);

$C_{28}H_{36}N_4O_4SNa(M + Na)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 547.2349; 测定值 547.2323; 对 $C_{28}H_{36}N_4O_4S \cdot 0.25H_2O$ 计算的元素分析值: C, 63.55; H, 6.95; N, 10.59. 测定值: C, 63.33; H, 6.60; N, 10.46.

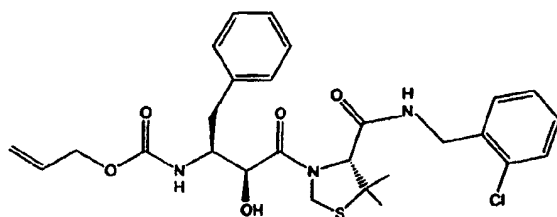
实施例 B46: 3-((2S,3S)-3-[3-(2-氯-苄基)-脲基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-氯-苄酰胺



^1H-NMR (400 MHz, $dmsO-d^6$): 7.00-7.40 (m, 13H), 4.00-4.80 (m, 9H), 2.60 (m, 2H), 1.50, 1.40 (s, 3H), 1.26, 1.22 (s, 3H); MS (APCI, m/z): 628, 630;

; $C_{31}H_{34}C_{12}N_4O_4S$ 计算值: C58.14, H5.44, N8.90. 测定值: C58.54, H5.41, N8.71.

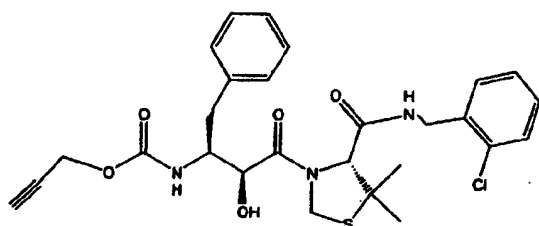
实施例 B47: ((1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-4-(2-氯-苄氨基甲酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基)-氨基甲酸烯丙酯



分离产率: 68%; ^1H-NMR (400 MHz, $dmsO-d^6$): 7.00-7.40 (m, 9H), 6.60 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.00-5.00 (m, 9H), 2.75 (m, 2H), 1.56, 1.51 (s, 3H), 1.36, 1.33 (s, 3H);

$C_{27}H_{32}ClN_3O_5S \cdot 0.89H_2O$ 计算值: C57.69, H6.06, N7.22, 测定值: C57.30, H5.70, N7.22.

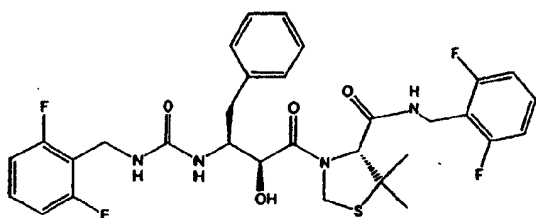
实施例 B48: {1-苄基-3-[4-(2-氯-苄基氨基甲酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸丙-2-炔酯



分离产率: 45%; 1H -NMR (400 MHz, $dms\text{-}d^6$): 6.88-7.62 (m, 9H), 4.20-5.00 (m, 9H), 2.70-2.90 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.56, 1.50 (s, 3H), 1.37, 1.32 (s, 3H); MS (APCI, m/z): 545 (M+H);

$C_{27}H_{30}ClN_3O_5S \cdot 0.65H_2O$ 计算元素分析值: C58.35, H5.68, N7.56, 测定值: C57.96, H5.48, N7.37.

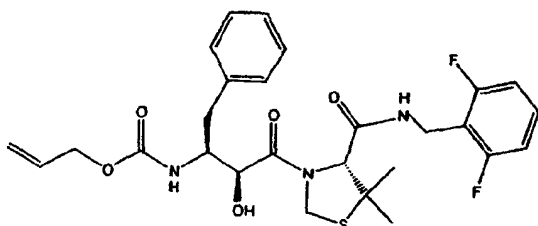
实施例 B49: 3- {(2S, 3S)-3-[3-(2,6-二氟-苄基)-脲基]-2-羟基-4-苄基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2,6-二氟-苄酰胺



分离产率: 42%; 1H -NMR (400 MHz, $dms\text{-}d^6$): 6.60-7.40 (m, 11H), 4.00-4.80 (m, 9H), 2.60 (m, 2H), 1.50, 1.37 (s, 3H), 1.30, 1.13 (s, 3H); MS (APCI, m/z): 633;

$C_{31}H_{32}F_4N_4O_4S$ 计算值: C58.85, H5.10, N8.86, 测定值: C58.54, H5.00, N8.71.

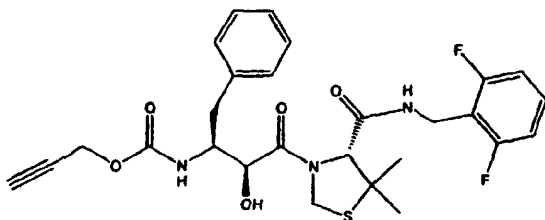
实施例 B50: {(1S,2S)-1-苄基-3-[(R)-4-(2,6-二氟-苄基氨基甲酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸烯丙酯



分离产率: 71%; 1H -NMR (400 MHz, $dms\text{-}d^6$): 6.60-7.40 (m, 8H), 5.80 (m, 1H), 5.05-5.35 (m, 2H), 4.00-5.00 (m, 9H), 2.75 (m, 2H), 1.56, 1.52 (s, 3H), 1.37, 1.35 (s, 3H); MS (APCI, m/z): 548 (M+H);

$C_{27}H_{32}ClN_3O_5S \cdot 0.13H_2O$ 计算元素分析值: C58.97, H5.73, N7.64, 测定值: C58.58, H5.61, N7.53.

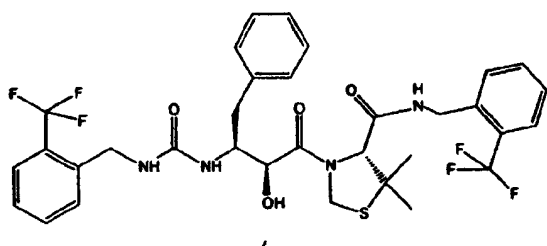
实施例 B51: {1-苄基-3-[4-(2,6-二氟-苄基氨基甲酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸丙-2-炔基



分离产率: 73%; 1H -NMR (400 MHz, $dms\text{-}d^6$): 6.60-7.40 (m, 8H), 4.20-5.00 (m, 9H), 2.70-2.90 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.56, 1.50 (s, 3H), 1.38, 1.34 (s, 3H); MS (APCI,

$C_{27}H_{30}ClN_3O_5S$ 计算元素分析值: C59.44, H5.36, N7.70, 测定值:
C59.33, H5.39, N7.56.

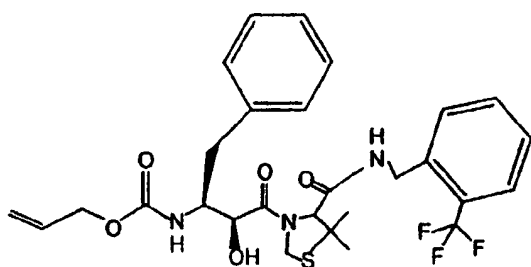
实施例 B52 : 3-((2S,3S)-2-羟基-4-苯基-3-[3-(2-三氟甲基-苄基)-脲基]-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-三氟甲基-苄酰胺



分离产率:82%; 1H -NMR (400 MHz, $dms\text{-}d_6$): 7.00-7.57 (m, 13H), 4.00-4.80 (m, 9H), 2.60 (m, 2H), 1.46, 1.40 (s, 3H), 1.25, 1.22 (s, 3H); MS (APCI, m/z): 697 (M+H); //

$C_{33}H_{34}F_6N_4O_4S$ 计算元素分析值: C56.89, H4.92, N8.04, 测定值:
C56.33, H4.78, N7.94.

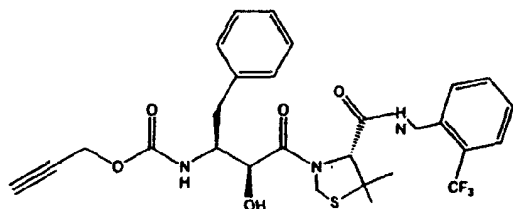
实施例 B53 : ((1S,2S)-1-苄基-3-[5,5-二甲基 4-(2-三氟甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基)-氨基甲酸烯丙酯



分离产率:80%;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}^6$): 7.00-7.70 (m, 9H), 5.80 (m, 1H), 5.20 (m, 2H), 4.00-5.00 (m, 9H), 2.75 (m, 2H), 1.56, 1.50 (s, 3H), 1.40, 1.29 (s, 3H); MS (APCI, m/z): 580 (M+H);
 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.56\text{H}_2\text{O}$ 计算元素分析值: C57.70, H5.60, N7.21, 测定值: C57.31, H5.31, N6.83.

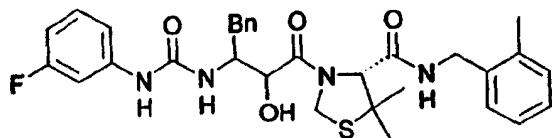
实施例 B54: {1-苄基-3-[5,5-二甲基-4-(2-三氟甲基-苄氨基甲酰基)-噻唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸丙-2-炔酯



分离产率:61%; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}^6$): 6.90-7.60 (m, 9H), 4.20-5.00 (m, 9H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.55, 1.48 (s, 3H), 1.40, 1.28 (s, 3H); MS (APCI, m/z): 578 (M+H);

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 计算元素分析值: C58.17, H5.24, N7.27, 测定值: C57.78, H5.25, N6.94.

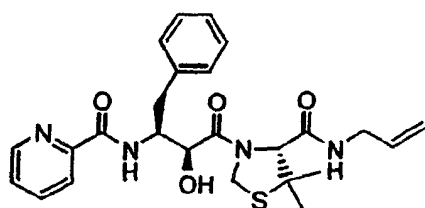
实施例 B55: 3-{(2S,3S)-3-[3-(3-氟-苯基)-脲基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率:40%;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.73 (s, 1H), 8.39 (t, 1H), 7.36-7.10 (m, 11H), 6.91 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.38 (dd, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 2.58 (d, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); MS-APCI (m/z^+): 315, 579 (M+H).

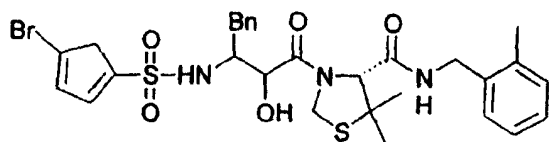
实施例 B56 : N-[(1S,2S)-3-(4-烯丙基氨基甲酰基-5,5-二甲基-噻唑烷-3-基)-1-苄基-2-羟基-3-氧代-丙基]-烟酰胺



白色固体: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.81 (d, $J = 8.6$, 1), 8.77 (d, $J = 6.2$, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.32-7.12 (m, 7H), 5.78 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.56 (m, 3H), 4.40 (m, 4H), 2.87-2.67 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

对($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.5\text{TFA}$) 计算的元素分析值: C (57.65), H (6.36), N (10.19), 测定值: C (57.73), H (5.91), N (10.15). HRMS (ESI) m/z 计算值 483.2075, 测定值 497.2066.

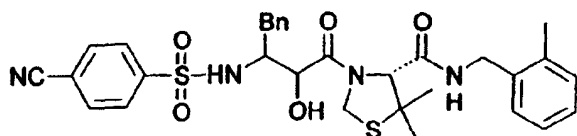
实施例 B57: 3-[(2S,3S)-3-(5-溴-噻吩-2-磺酰基氨基)-2-羟基-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率: 33%. MS-APCI(m/z^+): 667(M+H); HPLC: R_f (分钟) 20.98;

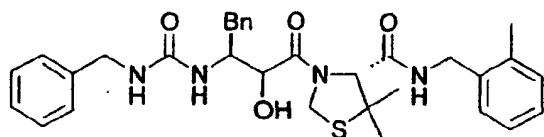
纯度: 97%.

实施例 B58: 3-[[[(2S,3S)-3-(4-氨基-苯磺酰氨基)-2-羟基-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率: 25%, MS-APCI(m/z^+): 607(M+H); HPLC: Rf (分钟) 20.71; 纯度: 96%.

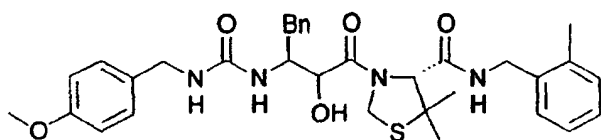
实施例 B59: 3-[(2S,3S)-3-(3-苄基-脲基)-2-羟基-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率: 69% $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.35 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25-7.6 (m, 13H), 6.31 (t, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.48-4.45 (s, 2H), 4.37 (dd, 1H), 4.19-4.03 (m, 4H), 2.70 (d, 1H), 2.53-2.46 (m, 部分被 DMSO 掩盖, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); MS-APCI (m/z^+): 575 (M+H);

HPLC: Rf (分钟) 20.66; 纯度: 97%; $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ 计算元素分析值: 66.05, 6.72, 9.63; 测定值: 66.18, 6.70, 9.61.

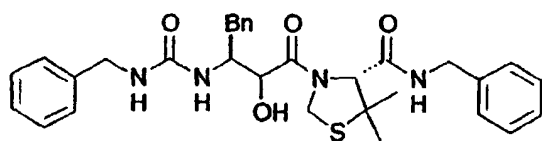
实施例 B60 : 3-[(S)-2-羟基-3-[3-(4-甲氧基-苄基)-脲基]-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率: 41%,

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.36 (t, 1H), 7.30-7.05 (m, 11H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.38 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.08-3.96 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.68 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); MS-APCI (m/z): 605 (M+H).

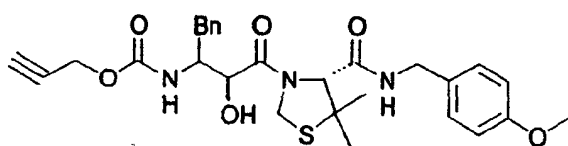
实施例 B61: 3-[(2S, 3S)-3-(3-苄基-脲基)-2-羟基-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸苄酰胺



分离产率: 53% $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.48 (t, 1H), 7.29-7.16 (m, 13H), 7.06 (d, 2H), 6.31-6.25 (m, 2H), 6.17 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.47-4.34 (m, 2H), 4.25-4.03 (m, 4H), 2.72 (d, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS-APCI (m/z): 561;

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$ 计算元素分析值: C65.77, H6.52, N9.90, 测定值: C65.70, H6.50, N 9.90.

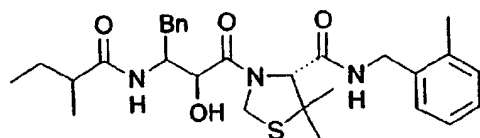
实施例 B62: 3-[(2S,3S)-2-羟基-3-[3-(2-甲基-苄基)-脲基]-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率: 64% $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.39 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.27-7.13 (m, 8H), 6.79 (d, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.93 (dd, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.72-2.58 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); MS-APCI (m/z): 540;

HPLC: Rf (分钟) 19.07; 纯度: 100%; $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$ 计算元素分析值: C61.50, H6.23, N7.68, 测定值: C61.54, H6.37, N7.63.

实施例 B65: 3-[(2S,3S)-2-羟基-3-((S)-2-甲基-丁酰氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺

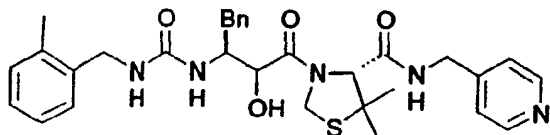


分离产率: 98%

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.36 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.18-7.08 (m, 6H), 5.19 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.33 (s, 3H); 1.20-1.14 (m, 1H), 0.75-0.65 (m, 6H); MS-APCI (m/z): 265, 526 (M+H);

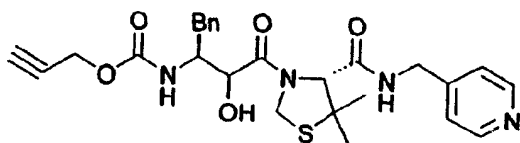
$\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 计算元素分析值: C66.26, H7.48, N7.99, 测定值: C65.93, H7.59, N7.83.

实施例 B66 : 3-((2S,3S)-2-羟基-3-[3-(2-甲基-苄基)-脲基]-4-苄基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(吡啶-4-基甲基)-酰胺



分离产率: 41% , MS-APCI(m/z^+): 225, 576; HPLC: Rf (分钟) 17.93; 纯度: 98%; $C_{31}H_{37}N_5O_4S \cdot 0.6H_2O$ 计算元素分析值: C63.48, H6.56, N11.94, 测定值: C63.41, H6.44, N11.87.

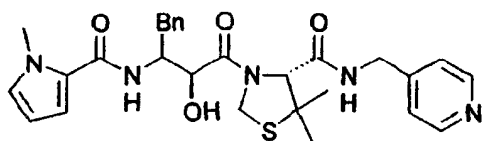
实施例 B67: ((1S,2S)-1-苄基-3-{5,5-二甲基-4-[(吡啶-4-基甲基)-氨基甲酰基]-噻唑烷-3-基}-2-羟基-3-氧代-丙基)-氨基甲酸丙-2-炔酯



分离产率: 22% 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.55 (t, 1H), 8.49 (d 2H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.26-7.09 (m, 6H), 5.42 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.47-4.38 (m, 5H), 4.93 (d, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); MS-APCI (m/z^+): 455, 511,

HPLC: Rf (分钟) 16.76; 纯度: 100%.

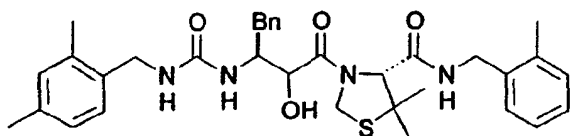
实施例 B68: 3-((2S,3S)-2-羟基-3-[(1-甲基-1H-吡咯-3-羧基)-氨基]-4-苄基-丁酰基)-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(吡啶-4-基甲基)-酰胺



分离产率: 21% $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.57 (t, 1H), 8.41 (d 2H), 7.90 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 5.95-5.92 (m, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.49-4.34 (m, 3H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.81-2.76 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); MS-APCI (m/z^+): 536;

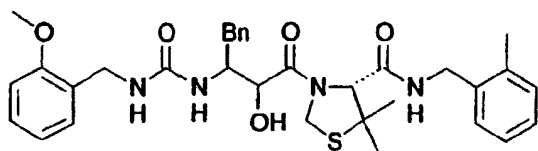
HPLC: Rf (分钟) 17.58; 纯度: 96%.

实施例 B69: 3-{3-[3-(2,4-二甲基-苄基)-脲基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



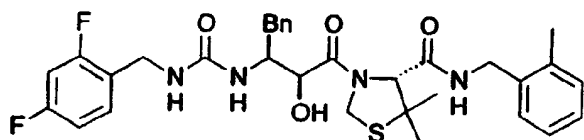
分离产率: 17% MS-APCI(m/z^+): 603; HPLC: Rf (分钟) 21.96; 纯度: 97%.

实施例 B70 : 3-{2-羟基-3-[3-(2-甲氧基-苄基)-脲基]-4-苯基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



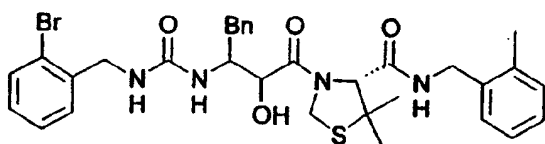
分离产率: 18% MS-APCI(m/z^+): 605; HPLC: Rf (分钟) 21.72; 纯度: 94%.

实施例 B71: 3-{3-[3-(2,4-二氟-苄基)-脲基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



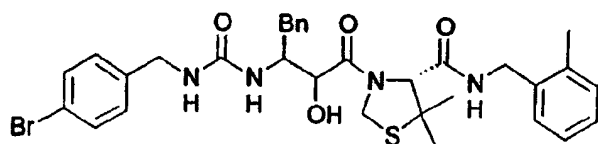
分离产率: 12%, MS-APCI(m/z^+): 611; HPLC: Rf (分钟) 21.00; 纯度: 86%.

实施例 B72: 3-{3-[3-(2-溴-苄基)-脲基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



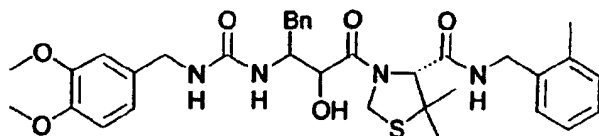
分离产率: 16% MS-APCI(m/z^+): 442, 468, 655; HPLC: Rf (分钟) 21.59; 纯度: 94%.

实施例 B73: 3-{3-[3-(4-溴-苄基)-脲基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



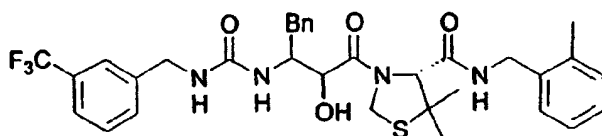
分离产率: 5% MS-APCI(m/z^+): 652(M-H); HPLC: Rf (分钟) 22.12; 纯度: 95%.

实施例 B74: (R)-3-[(2S,3S)-3-[3-(3,4-二甲氧基-苄基)-脲基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



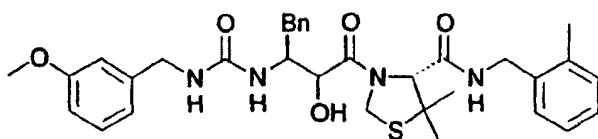
分离产率: 24% MS-APCI(m/z^+): 635; HPLC: Rf (分钟) 19.44; 纯度: 88%.

实施例 B75: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-4-苯基-3-[3-(3-三氟甲基-苄基)-脲基]-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



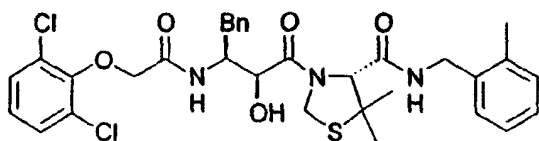
分离产率: 19% MS-APCI(m/z^+): 643; HPLC: Rf (分钟) 21.87; 纯度: 95%.

实施例 B76: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-3-[3-(3-甲氧基-苄基)-脲基]-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率: 35% MS-APCI(m/z^+): 605; HPLC: Rf (分钟) 20.63; 纯度: 95%.

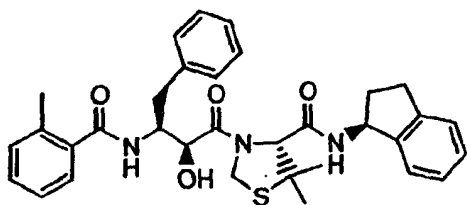
实施例 B77: (R)-3-[(2S,3S)-3-[2-(2,6-二氯-苯氧基)-乙酰氨基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



分离产率: 75% $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.30-7.22 (m, 3H), 7.20-7.06 (m, 7H), 5.49 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 4.40-4.33 (m, 3H), 4.23-4.14 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.334 (s, 3H); MS-APCI (m/z^+): 644, 646.

HPLC: Rf (分钟) 22.23; 纯度: 98%.

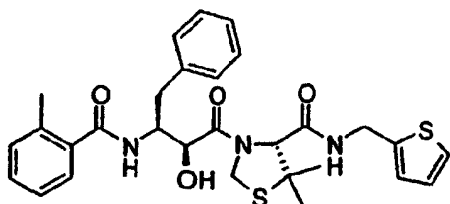
实施例 B78: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-4-苯基-3-[(1-邻-甲苯基-甲酰基)-氨基]丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-茚满-1-基酰胺



IR (净, cm^{-1}) 3311, 3026, 2966, 1655, 1538, 1454, 1222, $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.40-8.25 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 13H), 5.43 (d, $J=6.9$, 1H), 5.30 (dd, $J=15.0, 7.6$, 1H), 5.14 (d, $J=9.3$, 1H), 5.04 (d, $J=9.3$, 1H), 4.54-4.30 (m, 3H), 3.00-2.60 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)

; $C_{33}H_{38}N_3O_4S(M + H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值:
572.2581; 测定值 572.2583.

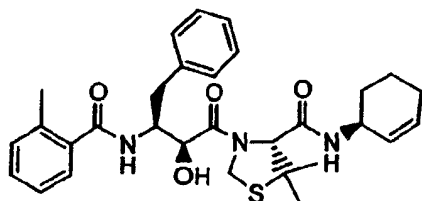
实施例 B79: (R)-3-[(2S, 3S)-2-羟基-4-苯基-3-[(1-邻-甲苯基-甲酰基)-氨基]-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(噻吩-2-基甲基)-酰胺



IR (净, cm^{-1}) 3306, 3062, 2966, 1651, 1538, 1454, 1369, 1222, 1110, 700, 1H NMR (DMSO) δ 8.54 (t, $J = 6.0$, 1H), 8.21 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.40-7.10 (m, 11H), 6.90 (dd, $J = 5.0, 3.5$, 1H), 5.51 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.10 (d, $J = 9.3$, 1H), 5.01 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.60-4.30 (m, 5H), 2.92-2.62 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)

; $C_{29}H_{34}N_3O_4S_2(M + H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值:
552.1989; 测定值 552.1991.

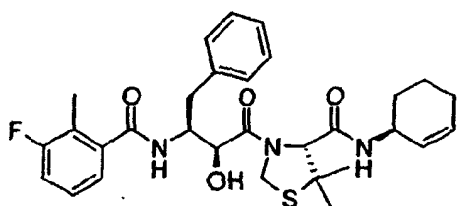
实施例 B80: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-4-苯基-3-[(1-邻-甲苯基-甲酰基)-氨基]-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-环己-2-烯基酰胺



IR (净, cm^{-1}) 3316, 2932, 1632, 1530, 1452, 1242, 1109, 1H NMR (DMSO) δ 8.25 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.95 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.40-7.05 (m, 9H), 5.80-5.70 (m, 2H), 5.50-5.40 (m, 1H), 5.39 (d, $J = 6.9$, 1H), 5.12 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.00 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.54-4.20 (m, 3H), 2.90-2.62 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);

; $C_{30}H_{38}N_3O_4S(M + H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值:
536.2568; 测定值 536.2583.

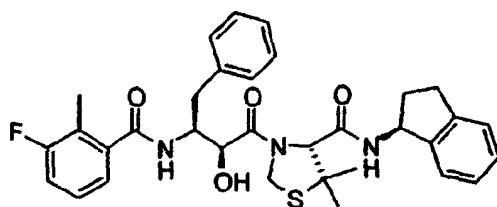
实施例 B81: (R)-3-((2S,3S)-3-{{[1-(3-氟-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-2-羟基-4-苯基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-环己-2-烯基酰胺



白色固体: 1H NMR (DMSO) δ 8.37 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.95 (d, $J = 7.7$, 1H), 7.40-6.90 (m, 8H), 5.80-5.70 (m, 2H), 5.50-5.40 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 8.9$, 1H), 5.00 (d, $J = 8.9$, 1H), 4.60-4.20 (m, 3H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);

$C_{30}H_{37}N_3O_4SF(M + H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 554.2502; 测定值 554.2489.

实施例 B82: (R)-3-((2S,3S)-3-{{[1-(3-氟-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-2-羟基-4-苯基-丁酰基}-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸(S)-茚满-1-基酰胺

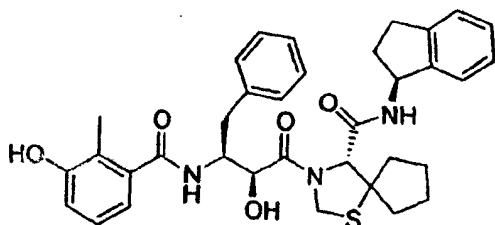


白色固体:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.43 (d, $J = 8.8$, 1H), 8.34 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.40-7.10 (m, 11H), 6.95 (d, $J = 7.2$, 1H), 5.47 (d, $J = 6.8$, 1H), 5.30 (dd, $J = 15.6, 7.9$, 1H), 5.13 (d, $J = 9.2$, 1H), 5.04 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.00-2.60 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 590.2489; 测定值 590.2486.

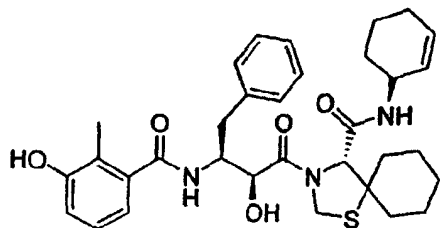
实施例 B83: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-1-噻-3-氮杂-螺[4.4]壬烷-4-甲酸(S)-茚满-1-基酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, $J = 8.1$), 8.20 (d, 1H, $J = 8.4$), 7.30-7.13 (m, 9H), 6.94 (t, 1H, $J = 8.24$), 6.76 (d, 1H, $J = 7.9$), 6.54 (d, 1H, $J = 7.9$), 5.40 (d, 1H, $J = 6.4$), 5.29 (m, 1H), 5.13 (d, 1H, $J = 9.3$), 4.98 (d, 1H, $J = 9.3$), 4.60 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.96-2.63 (m, 4H), 2.54-2.26 (m, 2H), 2.04-1.68 (m, 8H), 1.79 (s, 3H).

; 对 $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}(\text{M} + \text{H})^+$ 计算的确切质量: 614.2689; 测定值 614.2678.

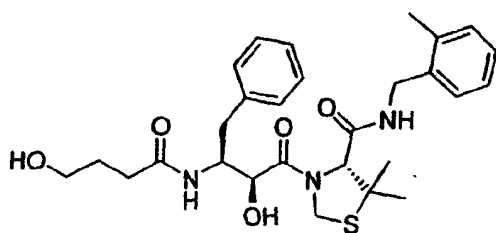
实施例 B84: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-1-噻-3-氮杂-螺[4.5]癸烷-4-甲酸(S)-环己-2-烯基酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 8.6$), 8.01 (d, 1H, $J = 7.9$), 7.34-7.13 (m, 5H), 6.90 (t, 1H, $J = 7.9$), 6.78 (d, 1H, $J = 5.3$), 6.52 (d, 1H, $J = 7.3$), 5.57-5.72 (m, 1H), 5.48-5.44 (m, 1H), 5.36 (d, 1H, $J = 7.0$), 5.05 (d, 1H, $J = 9.0$), 4.91 (d, 1H, $J = 9.0$), 4.55 (s, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.77-1.45 (m, 14H).

; 对 $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 计算的确切质量: 592.2845;
测定值 592.2842.

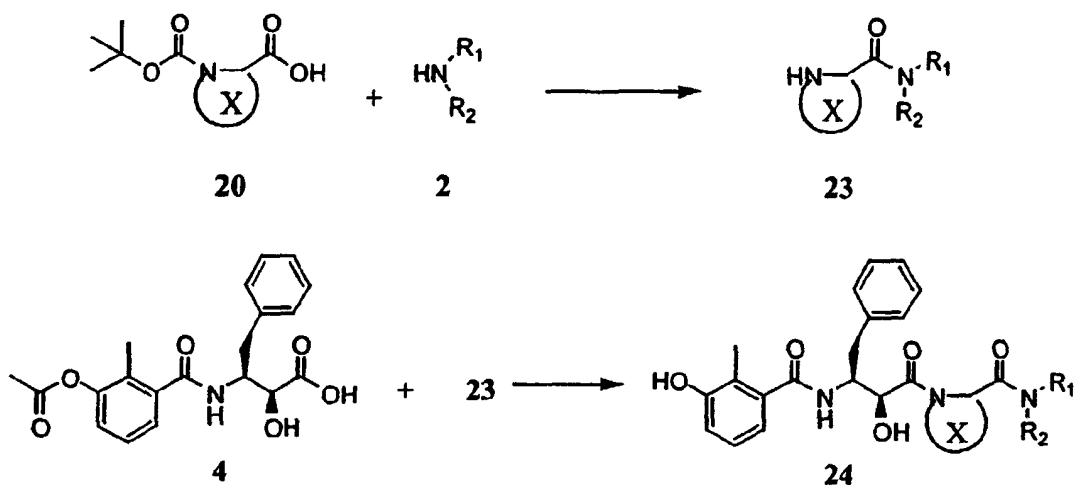
实施例 B85: (R)-3-[(2S,3S)-2-羟基-3-(4-羟基-丁氨基)-4-苯基-丁酰基]-5,5-二甲基-噻唑烷-4-甲酸 2-甲基-苄酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.36 (t, 1H, $J = 5.9$), 7.97 (d, 1H, $J = 8.2$), 7.31-7.09 (m, 9H), 5.23 (d, 1H, $J = 7.2$), 5.05 (d, 1H, $J = 9.2$), 4.92 (d, 1H, $J = 9.2$), 4.48 (s, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.34 (s, 3H). (对第一位上的 OH 无吸收峰)

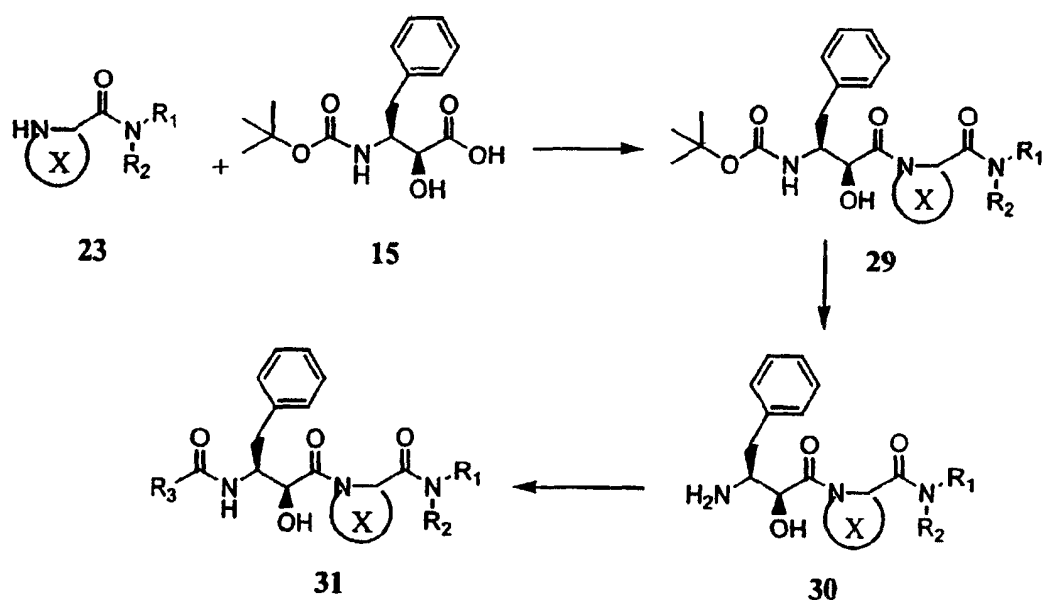
; 对 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 计算的确切质量: 528.2532; 测定值 528.2540. 对 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 63.08; H, 7.11; N, 7.88. 测定值: C, 62.95; H, 6.88; N, 7.56.

一般方法 C



如下合成具有通式结构 24 的化合物。使用两步法使 boc-保护的羧酸 20a-j 与所需的胺 2 偶联而得到氨基酰胺 23。该方法包括在有二苯基氯磷酸酯或 EDCI 存在的情况下用 2 处理 20、随后接触 HCl 或甲磺酸。通过以 DCC-为介体的 23 与 4 偶联、随后对 P2 苯酚脱保护而得到最终的化合物 24。通过急骤层析法或制备型 HPLC 纯化最终的化合物。

其它一般方法 C



如下合成通式结构 31(其中 P2 不是 2-甲基-3-羟基苯甲酰胺)。使用 DCC 偶联条件使通式结构 23 的氨基酰胺与 Boc-酸中间体 15 偶联。在酸性条件下使所得中间体 29 脱保护而生成通式结构 30 的胺。通过使用一般方法 B 部分中所述的方法对胺 30 进行修饰得到 P2 酰胺、脲和氨基甲酸酯而获得最终的化合物。

用于合成具有平 P1 变化形式的化合物的方法。

EDCI 偶联-向酸、胺和 HOBT 溶于 CH_2Cl_2 所得到的溶液中加入 EDCI 并将该溶液在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩该溶液并将残余物溶于乙酸乙酯和少量水。用饱和 NH_4Cl (2x)、饱和 NaHCO_3 (2x)、盐水(1X)洗涤该溶液、用 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。除非另有说明,所用的粗产物不需进一步纯化。

DCC 偶联-用乙酸乙酯制备酸、胺和 HOBT 的溶液。然后在 0°C 下向该溶液中加入 DCC 溶于 EtOAc 所得到的溶液并在室温下将该混合物搅拌过夜。过滤该混合物并在真空中浓缩滤液。将残余物溶于乙酸乙酯、用饱和 NH_4Cl (1 X)、饱和 NaHCO_3 (1 X)、盐水(1 X)洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。除非另有说明,所用的粗产物不需进一步纯化。

4N HCl Boc 脱保护-向 Boc-胺溶于二噁烷所得到的溶液中加入 4N HCl 的二噁烷溶液并在室温下将该溶液搅拌过夜。将该溶液倾入饱和 NaHCO_3 并将产物提取入乙酸乙酯。用盐水洗涤有机溶液、用 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。除非另有说明,所用的粗产物不需进一步纯化。

MeSO_3H Boc 脱保护-在 0°C 下向 Boc-胺溶于乙酸乙酯所得到的溶液中加入甲磺酸并在室温下将该溶液搅拌 3-6 小时。将该溶液冷却至 0°C 并加入足量饱和 NaHCO_3 以使酸冷却。用乙酸乙酯稀释该溶液、用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。除非另有说明,所用的粗产物不需进一步纯化。

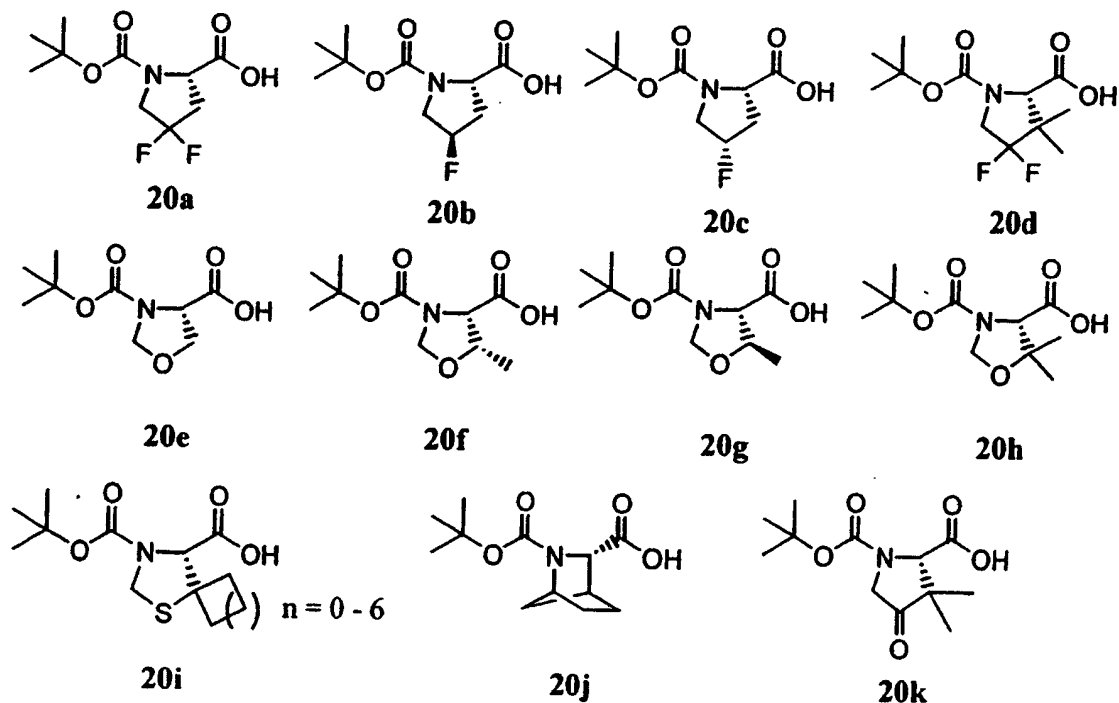
KCN 酚乙酸酯脱保护-将酚乙酸酯和 KCN 溶于乙醇所得到的溶液在 50°C 下加热过夜。在真空中浓缩该溶液。除非另有说明,通过急

骤层析法纯化残余物，使用 0-5% 甲醇的 CH_2Cl_2 溶液洗脱。

NaOMe/MeOH 酚乙酸酯脱保护-0.5 N NaOCH₃/MeOH 酚乙酸酯脱保护-将酚乙酸酯溶于 EtOAc 和甲醇所得到的溶液在冰浴上冷却至 0°C。然后逐滴加入 0.5 N NaOCH₃/MeOH 且在添加后的 0°C 下搅拌 1.5-2 小时。然后再加入 EtOAc，逐滴加入 15 N HCl(4.5 当量)。分离各相并用 2.5% NaCO₃ 水溶液、然后用 0.1 N HCl/盐水(2:1)、随后用盐水洗涤有机相、用 MgSO₄ 干燥并在真空中浓缩。除非另有说明，使所得残余物进行急骤层析而得到所需产物。

HCl/MeOH 酚乙酸酯脱保护-向酚乙酸酯溶于甲醇所得到的溶液中加入 4N HCl 的二噁烷溶液并将该溶液在室温下搅拌约 4 小时。在真空中浓缩该溶液。除非另有说明，通过急骤层析法纯化残余物，使用 0-5% 甲醇的 CH_2Cl_2 溶液洗脱。

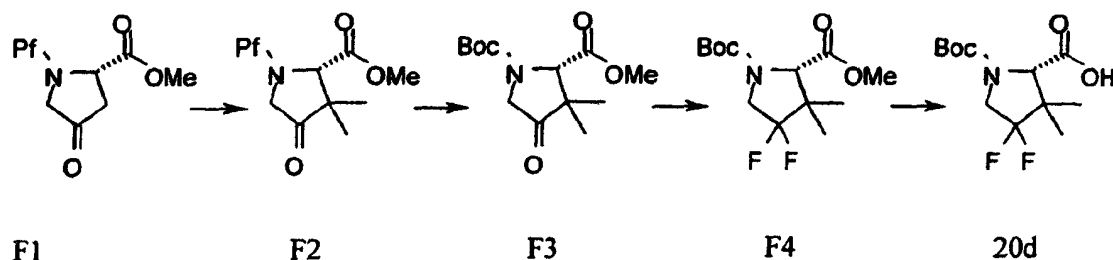
通式结构 20 的碎片



Boc-羧酸 20a-j 的来源

按照 Demange, L.; Menez, A.; Dugave, C. 在《四面体通讯》(Tet. Lett.) 1998, 39, 1169 中所述的步骤制备 Boc-酸 20a、20b 和 20c。

按照下列方式制备 Boc-酸 20d。



(2S)-3,3-二甲基-4-氧代-N-(9-苯基芴基)脯氨酸甲酯(F2):

按照 Sharma 和 Lubell 对苄酯类似物所述的步骤(Sharma, R.; Lubell W. D. 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1996, 61, 202)使已知的酮 F1(Blanco, M.-J.; Sardina, F. J. 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 1996, 61, 4748) [(14.2 g, 37 mmol)二甲基化。通过急骤层析法纯化粗产物, 使用 0-10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。

分离产率: 7.86 g (52%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.43-7.23 (m, 11H), 3.97 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); MS-APCI (m/z^+): 412, 241.

(2S)-3,3-二甲基-4-氧代-N-(Boc)脯氨酸甲酯(F3):

向 9-苯基芴-保护的胺 F2 (300 mg, 0.73 mmol)和二碳酸二叔丁酯 (320 mg, 1.5 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)所得到的溶液中加入 20 wt %钨/碳(100 mg)并用 50 psi 氢气将所得淤浆处理 40 小时。过滤该溶液并在真空中浓缩。通过急骤层析法纯化粗产物, 使用己烷、10% 乙酸乙酯/己烷和 25% 乙酸乙酯/己烷洗脱。分离产率: 182mg (92%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.42 (s) + 4.31 (s) (1H), 4.05 (d) + 4.01 (d) (1H), 3.96 (d) + 3.94 (d) (1H), 3.72 (s, 3H), 1.48 (s) + 1.45 (s) (9H), 1.29 (s) + 1.27 (s) (3H), 1.07 (s) + 1.06 (s) (3H); MS-APCI (m/z): 172.

(2S)-4,4-二氟-3,3-二甲基-N-(Boc)脯氨酸甲酯(F4):

将酮 F3 (1.1 g, 4.1 mmol)和二乙氨基三氟化硫(4.3 mL, 32 mmol)溶于无水二氯甲烷(40 mL)所得到的溶液在 70°C 下加热 11 小时。然后将该溶液冷却至环境温度并缓慢倾入冰冷的饱和 NaHCO_3 溶液(75 mL)。将该溶液用乙酸乙酯(100 mL)稀释并用 NaHCO_3 溶液、水(1 x 100 mL)和盐水(1 x 100 mL)处理、用硫酸镁干燥并在真空中浓缩。通过急骤层析法纯化粗产物, 使用 0 - 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。分离产率: 0.75 g (63%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.15 (s) + 4.07 (s) (1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.76 (s) + 3.75 (s) (3H), 1.47 (s) + 1.41 (s) (9H), 1.27 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -112.8 (dt, J = 230, 13 Hz) + -114.2 (dt, J = 230, 15 Hz) (1F), -114.2 (dt, J = 230, 14 Hz) + -115.1 (dt, J = 230, 11 Hz) (1F); MS-APCI (m/z): 194.

(2S)-4,4-二氟-3,3-二甲基-N-(Boc)脯氨酸(20d):

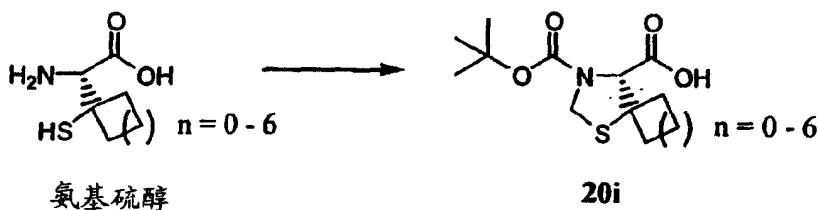
向甲酯 F4 (4.7 g, 16 mmol)溶于甲醇(100 mL)所得到的溶液中加入 LiOH (6.8 g, 160 mmol)的水(50 mL)溶液并将该溶液在 50°C 下加热 14 小时。在真空中除去甲醇并用水(200 mL)稀释剩余溶液。用乙醚(2 x 200 mL)提取该水溶液、用 1N HCl (200 mL)酸化并用乙醚(2 x 200 mL)再次提取。将合并的有机层用盐水(1 x 200 mL)洗涤、用硫酸镁干燥并在真空中浓缩。将白色固体在 40°C 下的真空中干燥过夜。

分离产率: 4.3 g (95%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.95 (bs, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 1.38 (s) + 1.33 (s) (9H), 1.19 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -111.4 (dt, J = 227, 13 Hz) + -112.4 (dt, J = 227, 13 Hz) (1F), -113.5

(dt, $J = 227, 14 \text{ Hz}$) + -113.9 (dt, $J = 227, 15 \text{ Hz}$) (1F); MS-APCI (m/z^+): 180.1, (m/z^-): 278.

按照 Karanewsky, D.等在《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 1990,33,1459 中所述的步骤制备 Boc-酸 20e、20f、20g 和 20h.

通过下列方法制备通式结构 20i 的 Boc-酸



$n = 2$ 的实施例:

在室温下的 H_2O (10 mL) 中搅拌已知的氨基硫醇 ($n = 2$) (Nagasawa, H. T.;等《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 1987,30, 1373.)(0.78 g, 3.7 mmol)。将该混合物用 37% 甲醛水溶液 (0.36 mL, 4.8 mmol) 处理并将所得产物在室温下搅拌过夜。接下来加入 Boc 酸酐 (0.96 g, 4.4 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液。将所得产物在室温下搅拌过夜。分离所需产物并通过酸-碱提取纯化 (2N HCl、饱和碳酸氢盐和 EtOAc)。

所得产物 20i ($n = 2$) 为白色固体。产率: (92%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.82-

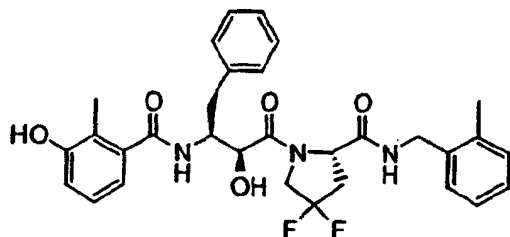
4.35 (m, 3H), 2.21-1.79 (m, 8H), 1.54 (s, 9H).

按照 Hursthouse, M. B. 等在 Chem. Soc. Perkin Trans. 1,1995,2419-2425 中所述的步骤制备 Boc-酸 20j.

通过对来自制备 Boc-酸 20d 的中间体 F3 进行适度碱水解而得到 Boc-酸 20k.

具体方法 C

实施例 C1: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰氨基)-4-苯基-丁酰基]-吡咯烷-2-甲酸 2-甲基-苄酰胺



按照一般方法、使用羧酸 20a (0.96g, 3.8mmol)、邻-甲基苄胺(0.57 mL, 4.6 mmol)、HOBt (0.62 g, 4.6 mmol)、EDCI(0.88 g, 4.6 mmol)、CH₂Cl₂(50 mL)制备标题化合物而得到 Boc-酰胺粗品(MS-APCI (m/z): 355,255) (1.35 g, 3.8 mmol)。使用一般的 4N HCl Boc 脱保护、4N HCl 的 1,4-二噁烷(5 mL)、1,4-二噁烷(5 mL)除去 Boc。所得产物为通式结构 23 的氨基酰胺。分离产率: 0.79 g (71%, 2 步)。

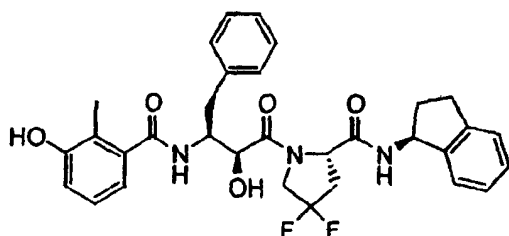
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.02 (t, 1H), 7.24-7.14 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.27 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -95.3 (dq, *J* = 235, 15 Hz, 1F), -96.5 (dq, *J* = 235, 12 Hz, 1F); MS-APCI (m/z+): 255.

使用上述一般的 DCC 偶联法、HOBt(51 mg, 0.38 mmol)、DCC(78 mg, 0.38mmol)、TEA(50 μL, 0.36 mmol)、CH₂Cl₂(10 mL)使氨基酰胺 23(100 mg, 0.34 mmol)与羧酸 4(140 mg, 0.38 mmol)偶联。通过层析法纯化粗产物, 使用 10%丙酮的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱。分离产率: 0.13 g (63%)。MS-APCI (m/z+): 608。使该物质接触一般的 KCN 酚乙酸酯脱保护条件(130 mg, 0.21 mmol)、KCN (1 mg, 15μmol)、乙醇(10 mL)。在 -78°C 下使粗产物从乙醚和乙酸乙酯中沉淀。分离产率: 0.10 g (84%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.37 (s, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.32-7.09 (m, 9H), 6.93 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.49 (d,

1H), 4.66 (dd, 1H), 4.34-4.15 (m, 6H), 2.85-2.67 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ -98.7 (m, 2F); MS-APCI (m/z): 566;
HPLC 纯度: 100%; Rf (分钟) 19.01; 对 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ C, H, N 计算的元素分析值: C65.21, H5.93, N7.36; 测定值: C65.11, H5.90, N7.17.

实施例 C2: (S)-4,4-二氟-1-((2S, 3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-吡咯烷-2-甲酸(S)-茚满-1-基酰胺

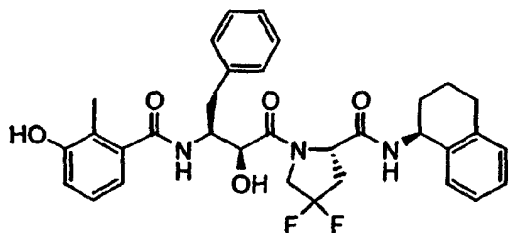


白色固体;

IR (净, cm^{-1}) 3308, 3070, 2962, 1651, 1585, 1538, 1372, 1259, 1098; ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9.34 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.2$, 1H), 8.21 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.33-7.14 (m, 9H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.55 (d, $J = 7.7$, 1H), 5.41 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.28 (dd, $J = 15.0, 7.9$, 1H), 4.68 (d, $J = 5.5$, 1H), 4.63 (d, $J = 5.5$, 1H), 4.40-4.20 (m, 3H), 3.00-2.62 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 4H), 1.79 (s, 3H);

$\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 578.2467, 测定值: 578.2476; 对 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$ 计算的元素分析值: C, 66.54; H, 5.76; N, 7.27. 测定值: C, 66.35; H, 5.70; N, 7.20.

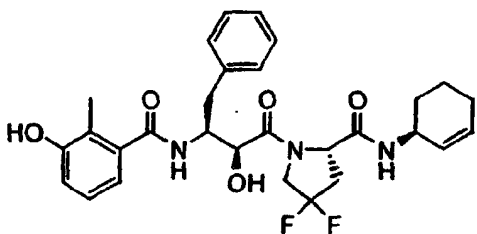
实施例 C3: (S)-4,4-二氟-1-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-吡咯烷-2-甲酸(1,2,3,4-四氢-1-萘-1-基)-酰胺



IR (净, cm^{-1}) 3300, 2934, 1651, 1520, 1455, 1368, 1284; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.2$, 1H), 8.21 (d, $J=8.2$, 1H), 7.34-7.10 (m, 9H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.77 (d, $J=8.1$, 1H), 6.55 (d, $J=7.5$, 1H), 5.40 (d, $J=6.4$, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.65 (d, $J=6.2$, 1H), 4.63 (d, $J=6.2$, 1H), 4.40-4.20 (m, 3H), 3.00-2.60 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.79 (s, 3H);

; $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 592.2623; 测定值: 592.2610; 对 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 65.01; H, 6.12; N, 6.89. 测定值: C, 65.07; H, 5.99; N, 6.75.

实施例 C4: (S)-4, 4-二氟-1-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-吡咯烷-2-甲酸(S)-环己-2-烯基酰胺

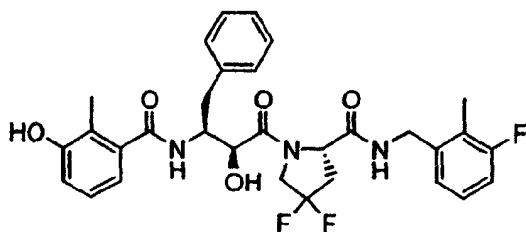


白色固体; IR (净, cm^{-1}) 3002, 2944, 1650, 1535, 1456, 1371, 1282, 1100; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$, 1H), 8.01 (d, $J=8.2$, 1H), 7.35-7.13 (m, 5H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.76 (d, $J=8.1$, 1H), 6.54 (d, $J=7.5$, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 5.39 (d, $J=6.7$, 1H), 4.60 (d, $J=5.9$, 1H), 4.56 (d, $J=5.9$, 1H), 4.40-4.10 (m, 4H), 2.90-2.60 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 2H);

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 542.2467; 测

定值: 542.2460; 对 $C_{29}H_{33}N_3O_5F_2 \cdot 0.75H_2O$ 计算的元素分析值: C, 62.75; H, 6.26; N, 7.57. 测定值: C, 62.77; H, 6.14; N, 7.37.

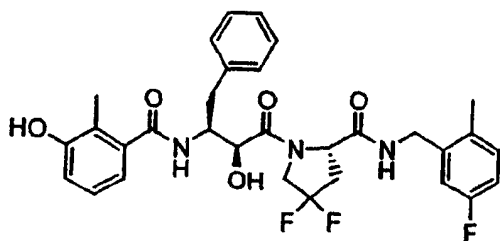
实施例 C5: (S)-4,4-二氟-1-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-吡咯烷-2-甲酸 3-氟-2-甲基-苄酰胺



白色固体; IR (净, cm^{-1}) 3310, 1648, 1584, 1531, 1467, 1361, 1284, 1101; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.43 (t, $J = 5.5$, 1H), 8.16 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.31-6.90 (m, 9H), 6.76 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.54 (d, $J = 7.3$, 1H), 5.33 (d, $J = 8.9$, 1H), 4.67 (d, $J = 5.7$, 1H), 4.64 (d, $J = 5.7$, 1H), 4.38-4.17 (m, 5H), 2.90-2.60 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.79 (s, 3H);

$C_{31}H_{33}N_3O_5F_3$ ($M + H$) $^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 584.2372; 测定值: 584.2397; 对 $C_{31}H_{32}N_3O_5F_3 \cdot 1H_2O$ 计算的元素分析值: C, 62.83; H, 5.61; N, 7.09. 测定值: C, 62.52; H, 5.63; N, 6.76.

实施例 C6: (S)-4,4-二氟-1-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-吡咯烷-2-甲酸 5-氟-2-甲基-苄酰胺

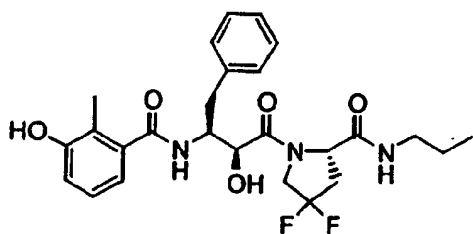


白色固体;

IR (净, cm^{-1}) 3310, 1651, 1585, 1531, 1455, 1372, 1283, 1099; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.45 (t, $J=5.5$, 1H), 8.15 (d, $J=7.5$, 1H), 7.30-6.90 (m, 9H), 6.76 (d, $J=8.2$, 1H), 6.55 (d, $J=7.7$, 1H), 5.54 (d, $J=6.2$, 1H), 4.68 (d, $J=5.6$, 1H), 4.65 (d, $J=5.6$, 1H), 4.40-4.00 (m, 5H), 3.00-2.60 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.79 (s, 3H);

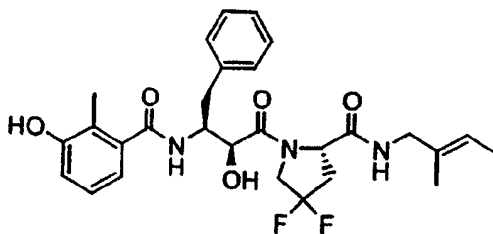
$\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 584.2372; 测定值: 584.2391; 对 $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 62.83; H, 5.61; N, 7.09. 测定值: C, 62.73; H, 5.65; N, 6.77.

实施例 C7: 4,4-二氟-1-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-吡咯烷-2-甲酸丙酰胺



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{dmso-}d_6$): δ 9.30 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.35 – 7.08 (m, 5H), 6.91 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.44 (d, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.35 – 4.09 (m, 3H), 2.96 (m, 2H), 2.83 (d, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.8 (s, 3H), 1.35 (q, 2H), 0.78 (t, 3H); IR (KBr in cm^{-1}): 3301, 1641, 1524, 1284; MS (APCI, m/z): 504 ($\text{M}+\text{H}$), 486, 312, 179.

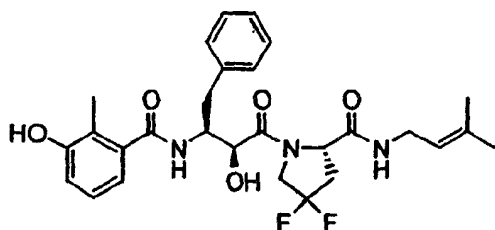
实施例 C8: (S)-4,4-二氟-1-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-吡咯烷-2-甲酸((E)-2-甲基-丁-2-烯基)-酰胺



白色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.9$, 1H), 8.02 (t, $J = 6.0$, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 6.93 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.54 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.49 (d, $J = 6.0$, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.60 (dd, $J = 9.3, 5.5$, 1H), 4.33-4.16 (m, 4H), 3.66 (dd, $J = 15.2, 5.5$, 1H), 3.52 (dd, $J = 15.2, 5.5$, 1H), 2.86-2.66 (m, 3H), 2.37 (dd, $J = 14.5, 5.5$, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.50 (s, 6H);

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 530.2467;
测定值: 530.2464.

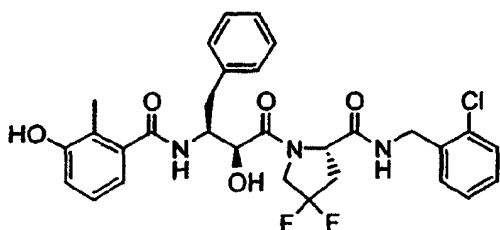
实施例 C9: (S)-4,4-二氟-1-((2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-吡咯烷-2-甲酸(3-甲基-丁-2-烯基)-酰胺



白色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.97 (t, $J = 5.5$, 1H), 7.35-7.14 (m, 5H), 6.94 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.76 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.53 (d, $J = 6.8$, 1H), 5.47 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.57 (dd, $J = 9.2, 5.3$, 1H), 4.32-4.15 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.86-2.64 (m, 3H), 2.38 (dd, $J = 14.1, 5.1$, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.58 (s, 3H);

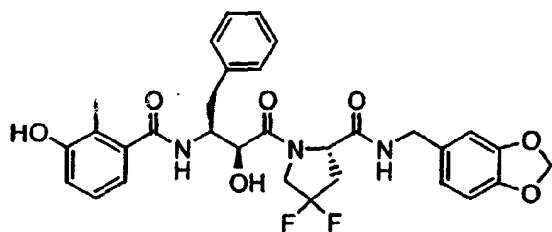
$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 530.2467;
测定值: 530.2463.

实施例 C10: 4,4-二氟-1-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-吡咯烷-2-甲酸 2-氯-苄酰胺



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}^6$): 9.35 (s, 1H), 9.3 (d, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.44 – 7.09 (m, 9H), 6.91 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.44 – 4.17 (m, 5H), 2.96 – 2.57 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.74 (s, 3H); IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 1640, 1522, 1283; MS (APCI, m/z): 586, 588 (M+H), 445, 330, 284.

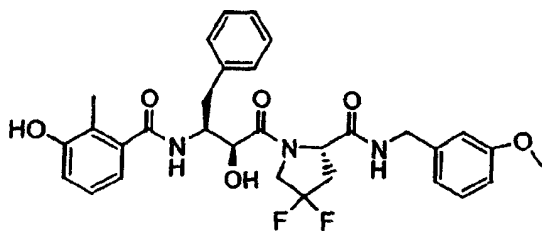
实施例 C11 : 4,4-二氟-1-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-吡咯烷-2-甲酸(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-酰胺



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}^6$): δ 9.35 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.35 – 7.09 (m, 5H), 6.91 (t, 1H), 6.74 (m, 4H), 6.52 (d, 1H), 5.91 (d, 2H), 5.52 (d, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.17 – 4.38 (m, 4H), 4.09 (dd, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.70 (q, 2H), 2.38 (dd, 1H), 0.78 (s, 3H); IR (KBr, cm^{-1}): 3299, 1643, 1492, 1445, 1237, 1038; MS (APCI, m/z): 531 (M+H), 340, 225, 180;

HPLC: R_f (分钟) 18.226; 纯度: 95%.

实施例 C12: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-吡咯烷-2-甲酸 3-甲氧基-苄酰胺

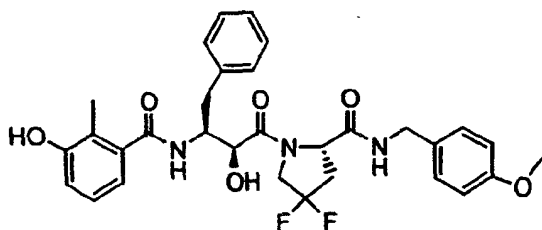


使分离的物质进行硅胶急骤层析, 使用 30% EtOAc/己烷、然后使用 EtOAc/己烷(4: 1)洗脱而得到标题化合物。分离产率: 89 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.36 (s, 1H), 8.45 (t, 1 H), 8.13 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.82-6.80 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.37-4.13 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 2.88-2.67 (m, 3H), 2.41 (dd, 1H), 1.79 (s, 3H); MS-APCI (m/z^+): 582.

对 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: 63.62, 5.75, 7.18; 测定值: 63.62, 5.93, 6.92.

实施例 C13: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-吡咯烷-2-甲酸 4-甲氧基-苄酰胺

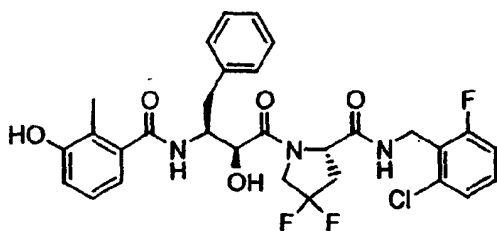


使分离的物质进行硅胶急骤层析, 使用 EtOAc/己烷(1: 1)、然后使用 EtOAc/己烷(4: 1)洗脱而得到标题化合物。分离产率: 91 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.36 (s, 1H), 8.40 (t, 1 H), 8.14 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.17-7.14 (m, 3H), 6.92 (t, 1H), 6.82-6.80 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.37-4.13 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 2.88-2.67 (m, 3H), 2.41 (dd, 1H), 1.79 (s, 3H); MS-APCI (m/z^+): 582.

HPLC: Rf (分钟) 18.53; 纯度: 100%.

实施例 C14: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-吡咯烷-2-甲酸 2-氯-6-氟-苄酰胺

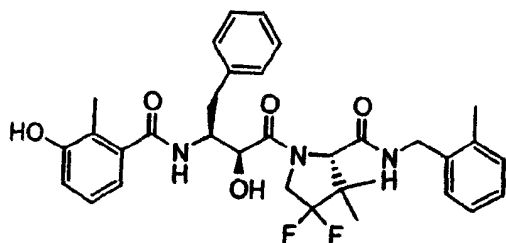


使分离的物质进行硅胶急骤层析, 使用 EtOAc/己烷梯度、然后使用 2%MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱而得到标题化合物。分离产率:49%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.25-7.13 (m, 5H), 6.93 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.37 (d, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.47-4.18 (m, 6H), 2.90-2.64 (m, 3H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.78 (s, 3H); MS-APCI (*m/z*⁺): 312, 604.

HPLC: Rf (分钟) 19.02; 纯度: 94%; 对 C₃₀H₂₉N₃O₅F₂Cl₁ · 0.2H₂O 计算的元素分析值: 59.30,4.88,6.92, 测定值: 59.27,4.74,6.69.

实施例 C15: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸 2-甲基-苄酰胺

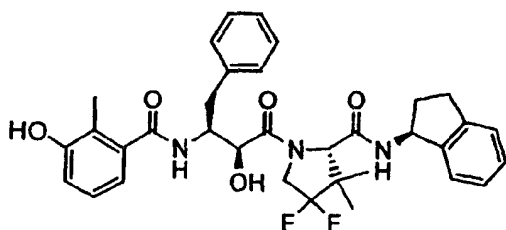


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.36 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.33-7.10 (m, 9H), 6.93 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 4.50-4.25 (m, 6H), 4.15 (dd,

^1H , 2.86 (d, 1H), 2.68 (t, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ^{19}F
NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -107.5 (dt, 1F), -114.2 (d, 1F); MS-APCI (m/z): 594;

HPLC 纯度: 97%; Rf (分钟) 19.47; 对 $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C66.36, H6.31, N7.04, 测定值: C66.30, H6.38, N6.75.

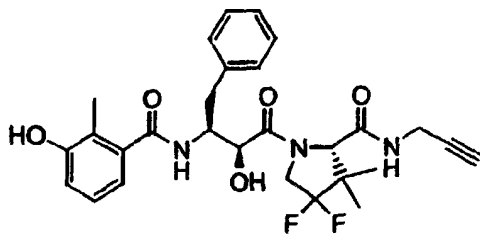
实施例 C16: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸(S)-茚满-1-基酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.36 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24-7.12 (m, 7H), 6.93 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.29 (dd, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.38-4.20 (m, 4H), 2.98-2.74 (m, 3H), 2.67 (t, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -109.1 (d, 1F), -113.5 (d, 1F); MS-APCI (m/z): 606;

HPLC 纯度: 95%; Rf (分钟) 21.30; 对 $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C66.63, H6.22, N6.86, 测定值: C66.62, H6.19, N6.79.

实施例 C17: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸丙-2-炔基酰胺

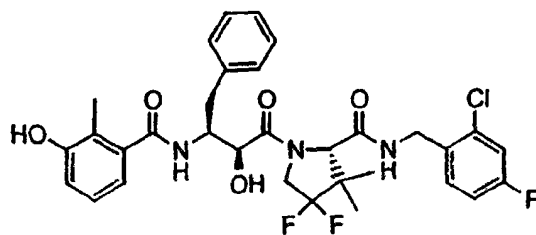


通过急骤层析法纯化标题化合物，使用 0 - 5% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱；上另一柱进行纯化，使用 50 - 100% 乙酸乙酯/己烷洗脱。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.35 (s, 1H), 8.40 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.36-4.22 (m, 3H), 4.20 (s, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.67 (t, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ -108.0 (d, 1F), -114.5 (d, 1F); MS-APCI (*m/z*⁺): 528, 312;

; HPLC: R_f (分钟) 18.00; 纯度: 97%. 对 C₂₈H₃₁N₃O₅F₂ C, H, N 计算的元素分析值: C63.75, H5.92, N7.96, 测定值: C63.67, H6.21, N7.85.

实施例 C18 : (S)-4,4-二氟-1-((2S, 3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸 2-氯-4-氟-苄酰胺

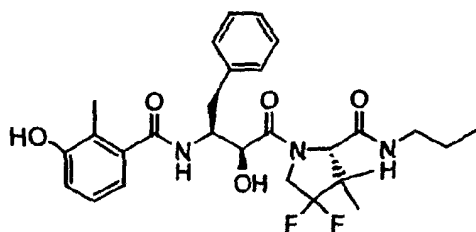


使分离的物质进行制备型 HPLC 纯化，使用 EtOAc/己烷洗脱而得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.36 (s, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.39-4.24 (m, 5H), 2.84 (d, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); MS-APCI (m/z): 312, 632.

HPLC: Rf (分钟) 16.83; 纯度: 93%.

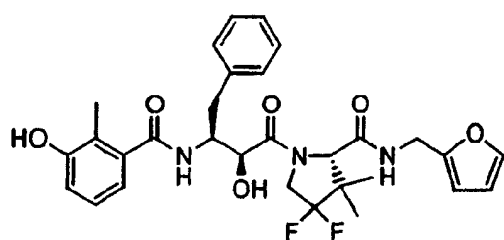
实施例 C19: (S)-4,4-二氟-1-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸丙酰胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.35 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.48 (d, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.34-4.14 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.84 (d, 1H), 2.67 (t, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.83 (t, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ -108.3 (d, 1F), -114.0 (d, 1F); MS-APCI (m/z): 532, 312;

HPLC 纯度: 100%; Rf (分钟) 18.82; 对 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$ 0.2 H_2O 计算的元素分析值: C62.84, H6.67, N7.85; 测定值: C62.71, H6.65, N7.64.

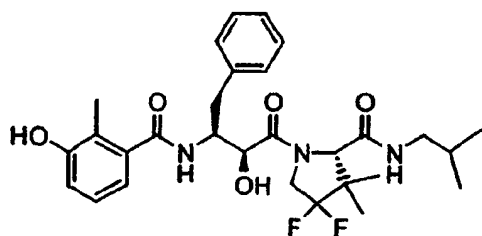
实施例 C20: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸(咪喃-2-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.35 (s, 1H), 8.40 (t, 1H), 8.13(d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.53 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.36-4.24 (m, 6H), 2.85 (d, 1H), 2.68 (t, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ -108.2 (d, 1F), -114.3 (d, 1F); MS-APCI (m/z): 570;

HPLC: R_f (分钟) 18.73; 纯度: 100%; 对 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_2$ 计算的元素分析值: C63.26, H5.84, N7.38; 测定值: C63.35, H5.71, N7.20.

实施例 C21: 4,4-二氟-1-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸异丁酰胺

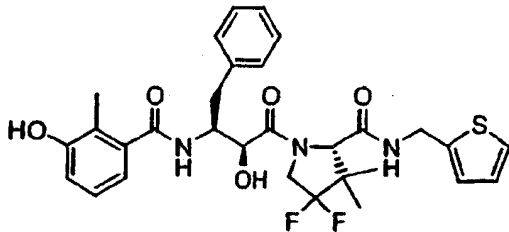


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.35 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.34-4.20 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 3H), 2.67 (t, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (d, 6H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ -108.2 (dt, 1F), -113.9 (d, 1F); MS-APCI (m/z): 546;

HPLC 纯度: 100%; R_f (分钟) 18.81; 对 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$ 计

算的元素分析值: C63.42, H6.85, N7.65; 测定值: C63.29, H6.77, N7.49.

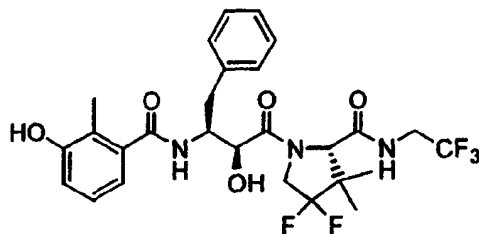
实施例 C22: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸(噻吩-2-基甲基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.36 (s, 1H), 8.53 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.24 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 4.49-4.26 (m, 6H), 4.23 (s, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.69 (dd, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ -108.6 (dt, 1F), -114.2 (d, 1F); MS-APCI (m/z): 586;

HPLC 纯度: 100%; R_f (分钟) 19.71; 对 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2\text{S}$ 计算的元素分析值: C61.52, H5.68, N7.17; 测定值: C61.23, H5.64, N6.90.

实施例 C23: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺

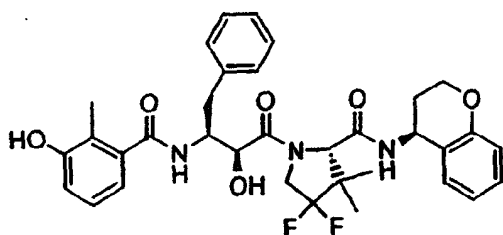


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.35 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.24 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.38-4.25 (m, 4H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.66 (dd, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ -71.0 (t, $J = 10$ Hz, 3F), -108.0 (dm, $J = 227$ Hz, 1F), -114.6 (d, $J = 227$ Hz, 1F); MS-APCI (m/z): 572,

312;

HPLC 纯度: 100%; R_f (分钟) 18.98; 对 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_5$ 计算的元素分析值: C56.74, H5.29, N7.35; 测定值: C56.56, H5.43, N7.15.

实施例 C24: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸(S)-1-苯并吡喃-4-基

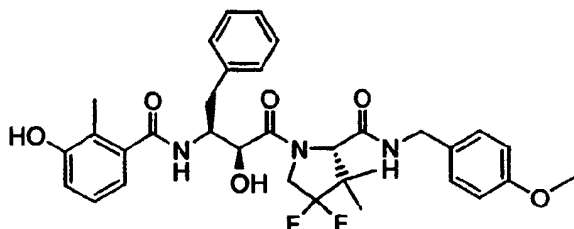


使分离的物质进行硅胶急骤层析, 使用 45% EtOAc/己烷洗脱而得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.35 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.93 (t, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.79 (t, 2H), 6.53 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.34-4.14 (m, 6H), 2.82 (d, 1H), 2.67 (t, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); MS-APCI (m/z): 622.

HPLC: R_f (分钟) 19.65; 纯度: 94%; $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 计算值: 64.75, 6.07, 6.66; 测定值: 64.77, 6.24, 6.54.

实施例 C25: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苄基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸 4-甲氧基-苄酰胺

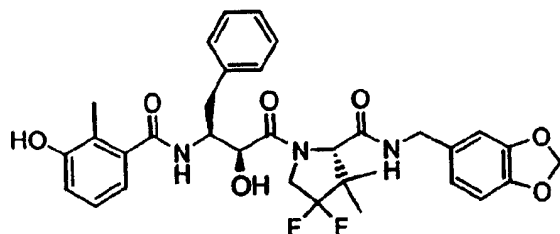


使分离的物质进行硅胶急骤层析, 使用 45% EtOAc/己烷洗脱而得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.36 (s, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.25-7.13 (m, 5H), 6.93 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.34-4.25 (m, 5H), 4.13 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.88 (d, 1H), 2.68 (dd, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); MS-APCI (m/z^+): 610;

$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ 计算值: 64.25,6.18,6.81; 测定值: 64.19,6.13, 6.73.

实施例 C26: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苄基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-酰胺

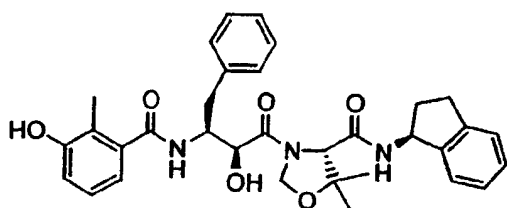


使分离的物质进行硅胶急骤层析, 使用 45% EtOAc/己烷洗脱而得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.33 (s, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.81-6.71 (m, 4H), 6.51 (d, 1H), 5.91 (d, 2H), 5.53 (d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.30-4.23 (m, 5H), 4.07 (dd, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.66 (t, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); MS-APCI (m/z): 135, 312, 624.

HPLC: Rf (分钟) 19.00; 纯度: 97%; $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7\text{F}_2 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ 计算值: 62.47, 5.75, 6.62; 测定值: 62.41, 5.65, 6.36.

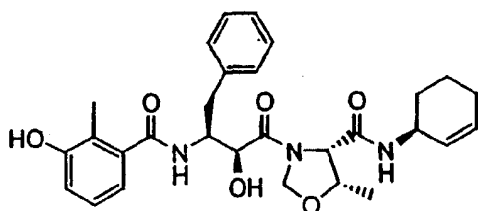
实施例 C27: (S)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基}-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噁唑烷-4-甲酸(S)-茚满-1-基酰胺



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.1$, 1H), 8.13 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.30-7.13 (m, 9H), 6.94 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.76 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.55 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.72 (d, $J = 6.2$, 1H), 5.46 (d, $J = 4.0$, 1H), 5.31 (dd, $J = 15.6, 7.7$, 1H), 5.24 (d, $J = 3.9$, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.94-2.64 (m, 4H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H);

$\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 572.2761; 测定值: 572.2768.

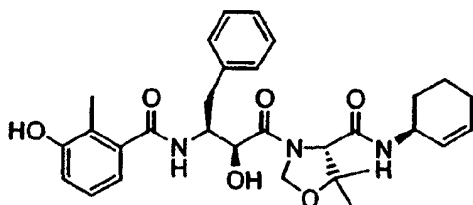
实施例 C28: (4S,5S)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基}-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5-甲基-噁唑烷-4-甲酸(S)-环己-2-烯基酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.92 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.31-7.13 (m, 5H), 6.94 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.76 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.56 (d, $J = 7.3$, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H), 5.66 (d, $J = 6.4$, 1H), 5.51 (d, $J = 3.7$, 1H), 5.50-5.44 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 3.7$, 1H), 4.40-4.15 (m, 5H), 2.97-2.65 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.2$, 3H);

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 522.2604; 测定值: 522.2623.

实施例 C29: (S)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-乙酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5,5-二甲基-噁唑烷-4-甲酸(S)-环己-2-烯基酰胺

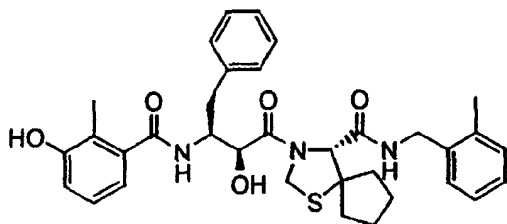


$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.36 (s br, 1H), 8.11 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.97 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.32-7.15 (m, 5H), 6.93 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.54 (d, $J = 7.3$, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.67 (d, $J = 6.4$, 1H), 5.54-5.41 (m, 1H), 5.43 (d, $J = 3.8$, 1H), 5.21 (d, $J = 3.8$, 1H), 4.40-4.28 (m, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H);

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值:

536.2761; 测定值: 536.2751; 对 $C_{30}H_{37}N_3O_6$ 计算的元素分析值: C, 67.27; H, 6.96; N, 7.85. 测定值: C, 67.07; H, 7.00; N, 7.71.

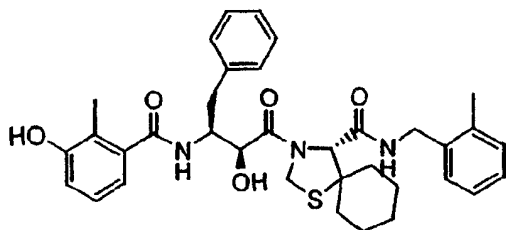
实施例 C30: 3-(2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-1-噻-3-氮杂-螺[4.4]-壬烷-4-甲酸 2-甲基-苯甲酰胺



白色固体; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.38 (t, $J=5.5$, 1H), 8.26 (d, $J=8.1$, 1H), 7.31-6.85 (m, 10H), 6.76 (d, $J=8.1$, 1H), 6.53 (d, $J=7.7$, 1H), 5.54 (d, $J=6.4$, 1H), 5.12 (d, $J=9.2$, 1H), 4.95 (d, $J=9.2$, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.50-4.10 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.80-1.50 (m, 4H);

$C_{34}H_{39}N_3O_5S$ 计算值: C, 67.86; H, 6.53; N, 6.98. 测定值: C, 67.50; H, 6.23; N, 6.70.

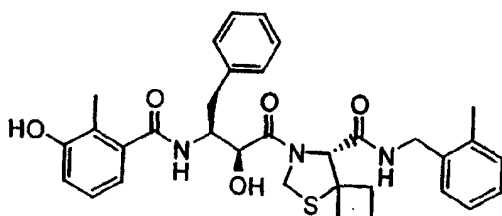
实施例 C31: 3-(2-羟基-3-[[1-(2-甲基-3-羟基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-1-噻-3-氮杂-螺[4.5]癸烷-4-甲酸 2-甲基-苯甲酰胺



白色固体;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.36 (t, $J = 5.5$, 1H), 8.28 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.34-6.83 (m, 10H), 6.74 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.60 (d, $J = 7.7$, 1H), 5.57 (d, $J = 6.4$, 1H), 5.09 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.97 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55-4.06 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 2.91-2.50 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10-1.83 (m, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.78-1.50 (m, 5H);
 $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 计算值: C, 68.26; H, 6.71; N, 6.82. 测定值: C, 68.44; H, 6.53; N, 6.73.

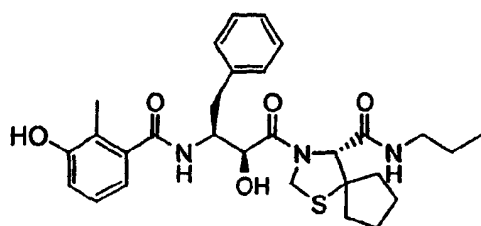
实施例 C32: 7-(2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-5-噻-7-氮杂-螺[3.4]辛烷-8-甲酸-2-甲基苄酰胺



白色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.40 (t, $J = 5.5$, 1H), 8.33 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.34-6.92 (m, 10H), 6.81 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.51 (d, $J = 7.7$, 1H), 5.48 (d, $J = 6.4$, 1H), 5.09 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.87 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.58-4.17 (m, 3H), 4.05 (m, 1H), 2.89-2.62 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.13-1.86 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.79-1.50 (m, 3H);

$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 67.44; H, 6.35; N, 7.15. 测定值: C, 67.57; H, 6.13; N, 7.22.

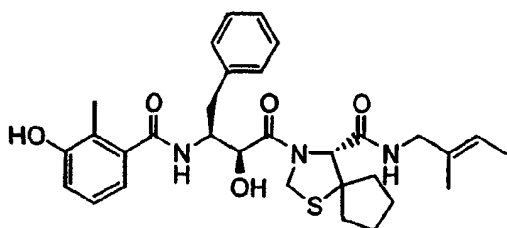
实施例 C33: (R)-3-(2S,3S)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-1-噻-3-氮杂-螺[4.4]壬烷-4-甲酸丙酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.86 (t, $J = 5.5$, 1H), 7.34-7.13 (m, 5H), 6.93 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.52 (d, $J = 7.3$, 1H), 5.44 (d, $J = 7.0$, 1H), 5.08 (d, $J = 9.0$, 1H), 4.95 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.31 (m, 2H), 0.82 (t, $J = 7.3$, 3H);

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 540.2532; 测定值: 540.2531.

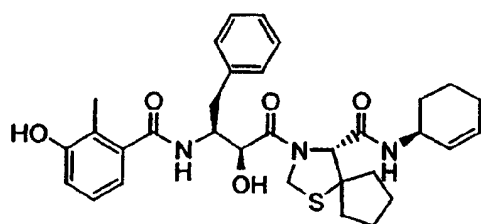
实施例 C34: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-乙酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-1-噻-3-氮杂-螺[4.4]壬烷-4-甲酸((E)-2-甲基-丁-2-烯基)-酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.92 (t, $J = 5.7$, 1H), 7.33-7.15 (m, 5H), 6.93 (t, $J = 7.7$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.3$, 1H), 5.48 (d, $J = 6.2$, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.08 (d, $J = 9.3$, 1H), 4.92 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.49 (s, 6H);

$C_{31}H_{40}N_3O_5S(M + H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值:
566.2689; 测定值: 566.2685.

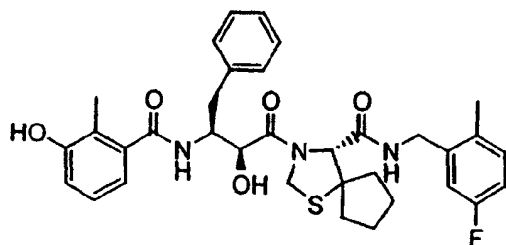
实施例 C35: (S)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-1-噻-3-氮杂-螺[4.4]壬烷-4-甲酸(S)-环己-2-烯基酰胺



1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.91 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.34-7.12 (m, 5H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.80-5.65 (m, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 5.36 (d, $J = 7.2$, 1H), 5.10 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.94 (d, $J = 9.2$, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.50-4.20 (m, 3H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.10-1.82 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.78-1.40 (m, 10H);

$C_{32}H_{39}N_3O_5S$ 计算的元素分析值: C, 66.53; H, 6.80; N, 7.27; 测定值: C, 66.34; H, 6.62; N, 6.96.

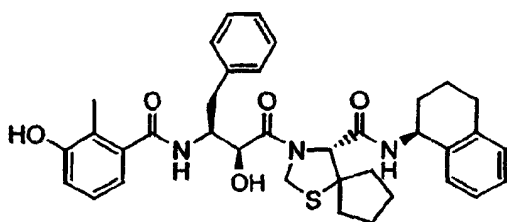
实施例 C36: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-1-噻-3-氮杂-螺[4.4]壬烷-4-甲酸 5-氟-2-甲基-苄酰胺



白色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.38 (t, $J=5.5$, 1H), 8.26 (d, $J=8.1$, 1H), 7.31-6.85 (m, 9H), 6.76 (d, $J=8.1$, 1H), 6.53 (d, $J=7.7$, 1H), 5.54 (d, $J=6.4$, 1H), 5.12 (d, $J=9.2$, 1H), 4.95 (d, $J=9.2$, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.50-4.10 (m, 3H), 4.01 (dd, $J=16.0, 5.5$, 1H), 2.90-2.60 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.80-1.50 (m, 4H);

$\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{SF}$ 计算的元素分析值: C, 65.51; H, 6.21; N, 6.74; 测定值: C, 65.50; H, 6.23; N, 6.70.

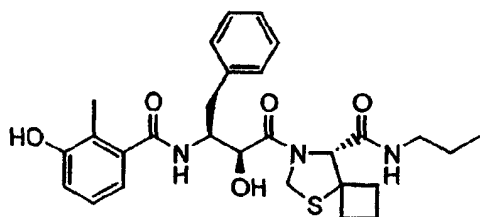
实施例 C37: (R)-3-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-1-噻-3-氮杂-螺[4.4]壬烷-4-甲酸(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰胺



白色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.4$, 1H), 8.20 (d, $J=8.4$, 1H), 7.30-6.89 (m, 10H), 6.76 (d, $J=8.1$, 1H), 6.54 (d, $J=7.3$, 1H), 5.36 (d, $J=6.8$, 1H), 5.12 (d, $J=9.2$, 1H), 4.98-4.90 (m, 2H), 4.60-4.30 (m, 3H), 2.90-2.60 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.05-1.50 (m, 12H);

$\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 计算的元素分析值: C, 68.87; H, 6.58; N, 6.69; 测定值: C, 68.80; H, 6.41; N, 6.60.

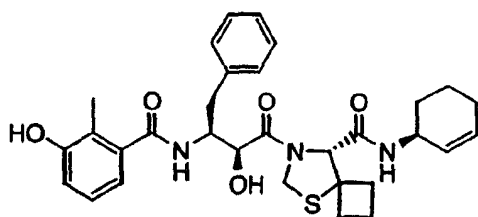
实施例 C38: (R)-7-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5-噻-7-氮杂-螺[3.4]辛烷-8-甲酸丙酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.4$, 1H), 7.96 (t, $J=5.9$, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 6.93 (t, $J=7.9$, 1H), 6.76 (d, $J=7.3$, 1H), 6.53 (d, $J=7.5$, 1H), 5.41 (d, $J=6.9$, 1H), 4.96 (d, $J=9.3$, 1H), 4.92 (d, $J=9.5$, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.45 (d, $J=5.1$, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.16-1.80 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.39 (m, 2H), 0.82 (t, $J=7.5$, 3H);

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 526.2376; 测定值: 526.2375.

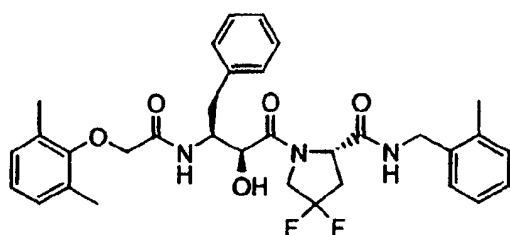
实施例 C39: (R)-7-((2S,3S)-2-羟基-3-{[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基}-4-苯基-丁酰基)-5-噻-7-氮杂-螺[3.4]辛烷-8-甲酸(S)-环己-2-烯基酰胺



白色固体; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$, 1H), 7.36-7.18 (m, 5H), 6.96 (t, $J=8.2$, 1H), 6.79 (d, $J=8.3$, 1H), 6.56 (d, $J=7.1$, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 5.36 (d, $J=7.0$, 1H), 5.02 (d, $J=9.3$, 1H), 4.95 (d, $J=9.3$, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.60-2.44 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 5H), 1.82 (s, 3H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H);

$C_{31}H_{38}N_3O_5S(M+H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 564.2532; 测定值: 564.2523.

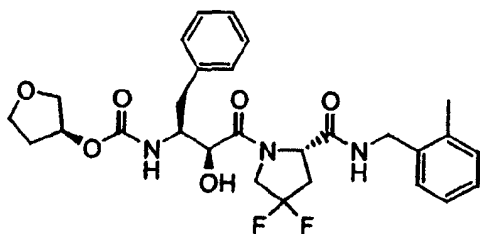
实施例 C40: 1-{3-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰氨基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基}-4,4-二氟-吡咯烷-2-甲酸 2-甲基-苄酰胺



1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.36 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.25-7.08 (m, 7H), 6.99 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 5.53 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.33-4.10 (m, 7H), 3.94 (d, 1H), 2.86-2.73 (m, 4H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -98.1 (dq, 1F), -100.0 (dq, 1F); MS-APCI (m/z): 594;

HPLC 纯度: 100%, Rf (分钟) 21.97; $C_{33}H_{37}N_3O_5SF_2 \cdot 0.3H_2O$ 计算值: C66.16, H6.33, N7.01; 测定值: C66.23, H6.57, N7.12.

实施例 C41: {(1S,2S)-1-苄基-3-[(S)-4,4-二氟-2-(2-甲基-苄基氨基甲酰基)-吡咯烷-1-基]-2-羟基-3-氧代-丙基]-氨基甲酸(S)-(四氢-呋喃-3-基)酯

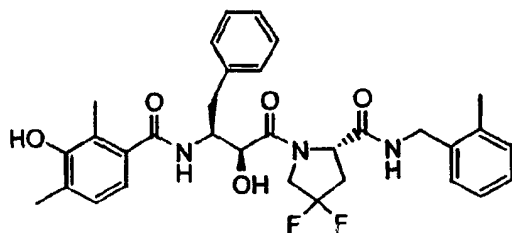


白色固体; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.34 (t, $J=5.5$, 1H), 7.31-7.09 (m, 10H), 5.40 (d, $J=7.0$, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.65 (dd, $J=9.2, 5.7$, 1H), 4.35-4.09 (m, 5H), 3.81 (m, 1H), 3.75-

3.56 (m, 3H), 3.40 (d, $J = 10.0$, 1H), 2.80-2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H),
1.81 (m, 1H);

$C_{28}H_{34}N_3O_6F_2(M + H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 546.2416; 测定值: 546.2418.

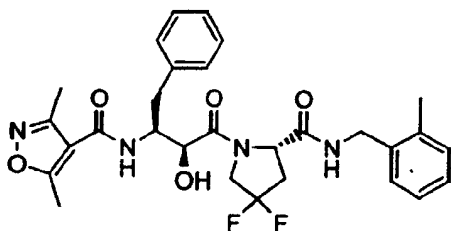
实施例 C42: (S)-4,4-二氟-1-((2S, 3S)-2-羟基-3-{{1-(3-羟基-2,4-二甲基-苯基)-甲酰基}-氨基}-4-苯基-丁酰基)-吡咯烷-2-甲酸 2-甲基-苄酰胺



白色固体; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.35 (t, $J = 5.7$, 1H), 8.25 (s br, 1H), 8.09 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.33-7.08 (m, 9H), 6.85 (d, $J = 7.7$, 1H), 6.53 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.49 (d, $J = 6.2$, 1H), 4.67 (dd, $J = 9.3, 5.5$, 1H), 4.35-4.14 (m, 6H), 2.86-2.67 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.85 (s, 3H);

$C_{32}H_{36}N_3O_5F_2(M + H)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 580.2623; 测定值: 580.2650.

实施例 C43: 3,5-二甲基-异噁唑-4-甲酸{1-苄基-3-[4,4-二氟-2-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-吡咯烷-1-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-酰胺

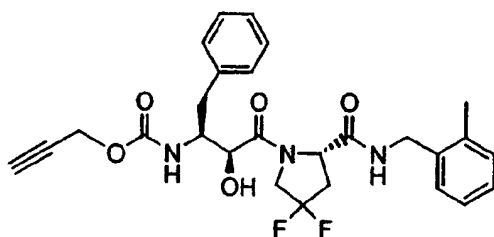


通过层析法纯化粗产物，使用 10% 和 20% 丙酮的 CH_2Cl_2 溶液洗脱。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.41 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.24-7.09 (m, 7H), 5.54 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.34-4.28 (m, 3H), 4.25-4.18 (m, 2H), 2.87-2.68 (m, 3H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -98.0 (dq, 1F), -99.9 (dq, 1F); MS-APCI (m/z): 555;

HPLC 纯度: 100%, R_f (分钟) 19.63; 对 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{F}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C62.20, H5.87, N10.00; 测定值: C62.25, H6.00, N9.65.

实施例 C44: {1-苄基-3-[4,4-二氟-2-(2-甲基-苄基氨基甲酰基)-吡咯烷-1-基]-2-羟基-3-氧代-丙基}-氨基甲酸丙-2-炔酯

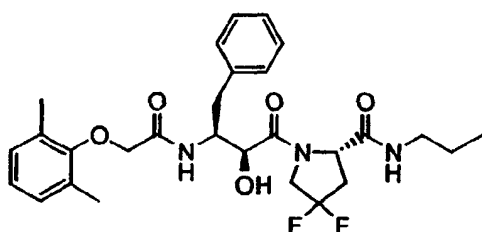


通过层析法纯化粗产物，使用 10% 丙酮的 CH_2Cl_2 溶液洗脱。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.37 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.24-7.10 (m, 7H), 5.36 (d, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.35-4.18 (m, 4H), 4.11 (dd, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.43 (t, 1H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -98.2 (dq, 1F), -99.7 (dq, 1F); MS-APCI (m/z): 514;

HPLC 纯度: 92%, Rf (分钟) 19.80; 对 $C_{27}H_{29}N_3O_5F_2$ 计算的元素分析值: C63.15, H5.69, N8.18; 测定值: C63.00, H6.02, N8.02.

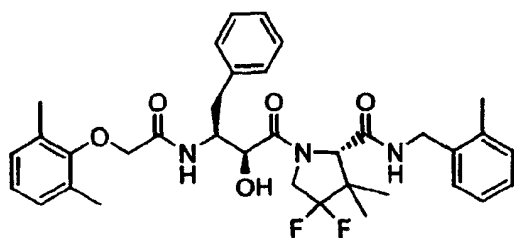
实施例 C45: 1- {3-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰氨基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基}-4,4-二氟-吡咯烷-2-甲酸丙酰胺



1H -NMR (400 MHz, $dms\text{-}d_6$): 8.09 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 6.8 – 7.35 (m, 8H), 5.48 (d, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.87 – 4.4 (m, 5H), 3.04 (d, 2H), 2.61 – 2.87 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.4 (q, 2H), 0.8 (t, 3H); IR (KBr in cm^{-1}): 3278, 2931, 1657, 1534, 1449, 1194; MS (APCI, m/z): 531 (M+H), 340, 225, 180;

HPLC Rf (分钟) 20.57; 纯度: 95%.

实施例 C46 : (S)-1-{{(2S,3S)-3-[2-(2,6-二甲基-苯氧基)-乙酰氨基]-2-羟基-4-苯基-丁酰基}-4,4-二氟-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸 2-甲基-苄酰胺

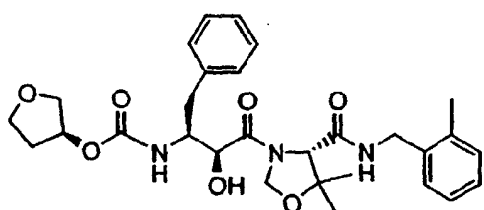


1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.33 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.22 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 7.02-6.86 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.36

(dd, 1H), 4.34-4.18 (m, 6H), 4.14 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ -109.1 (dt, 1F), -113.3 (dt, 1F); MS-APCI (m/z): 622;

HPLC 纯度: 94%, Rf (分钟) 23.90; 对 $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2$ 计算的元素分析值: C67.62, H6.65, N6.76, 测定值: C67.54, H7.02, N7.09.

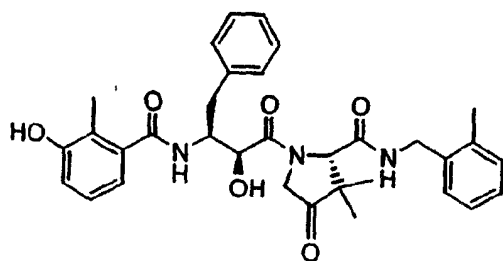
实施例 C47: {(1S,2S)-1-苄基-3-[(S)-5,5-二甲基-4-(2-甲基-苄氨基甲酰基)-咪唑烷-3-基]-2-羟基-3-氧-丙基}-氨基甲酸(S)-(四氢-咪唑-3-基)酯



^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.29 (t, $J = 8.7$, 1H), 7.25-7.13 (m, 10H), 5.60 (d, $J = 6.8$, 1H), 5.31 (d, $J = 4.0$, 1H), 5.16 (d, $J = 4.0$, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.47-4.05 (m, 5H), 3.86 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)

对 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_7(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 540.2710, 测定值: 540.2706.

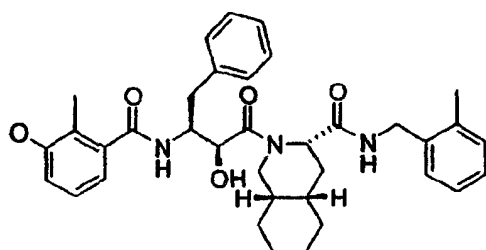
实施例 C48: 1-[2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-4-苄基-丁酰基]-3,3-二甲基-4-氧代-吡咯烷-2-甲酸 2-甲基-苄酰胺



使产物从乙酸乙酯、乙醚和己烷中重结晶。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.34 (s, 1H), 8.73 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.26-7.05 (m, 9H), 6.92 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.40-4.32 (m, 4H), 4.14 (dd, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); MS-APCI (*m/z*⁺): 572;
HPLC 纯度: 100%, R_f (分钟) 19.31.

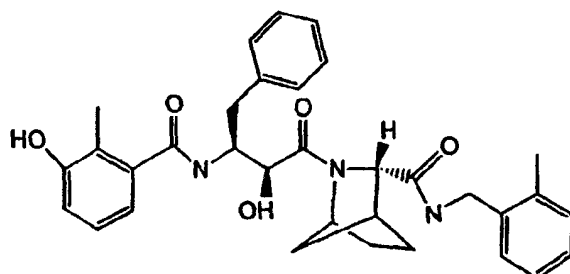
实施例 C49: (3*S*,4*aS*,8*aS*)-2-((2*S*,3*S*)-2-羟基-3-[[1-(3-羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-十氢-异喹啉-3-甲酸 2-甲基-苄酰胺



白色固体: ¹H NMR (DMSO) δ 9.38 (s, 1H), 8.45-8.15 (m, 2H), 7.40-6.40 (m, 12H), 5.18 (d, *J* = 7.0, 1H), 5.00-3.35 (m, 5H), 3.00-1.00 (m, 22H);

对 C₃₆H₄₃N₃O₅ · 0.25H₂O 计算的元素分析值: C, 71.80; H, 7.28; N, 6.98.
测定值: C, 71.83; H, 7.40; N, 7.13.

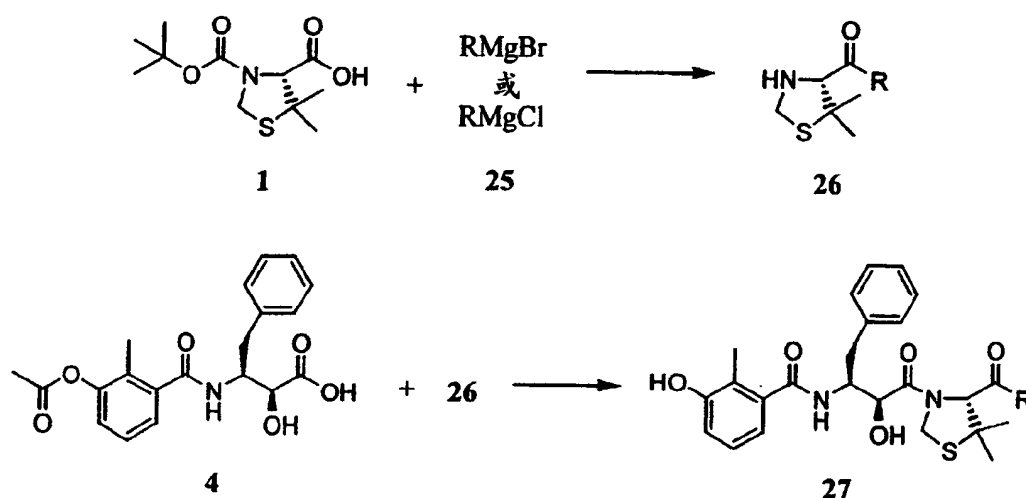
实施例 C50: 2-(2-羟基-3-[[1-(羟基-2-甲基-苯基)-甲酰基]-氨基]-4-苯基-丁酰基)-2-氮杂-二环[2.2.1]-庚烷-3-甲酸-2-甲基-苄酰胺



$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 7.40-7.16 (m, 9H), 6.96 (q, $J = 7.7$, 1H), 6.80 (d, $J = 7.7$, 1H), 6.58 (d, $J = 7.7$, 1H), 4.91 (d, $J = 5.7$, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.46-4.00 (m, 5H), 2.85-2.66 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.85-1.50 (m, 6H);

$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 578.2625; 测定值 578.2604.

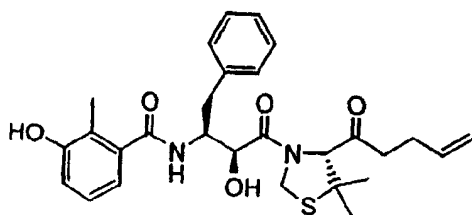
一般方法 D



如下合成具有通式结构 27 的化合物。在有草酰氯存在的情况下使用所需的格氏试剂 25 将 boc-保护的噻唑烷甲酸 1 转化成氨基-酮 26。通过使 26 与 4 进行以 DCC-为介体的偶联、随后对 P2 苯酚脱保护而得到最终的化合物 27。通过急骤层析法或制备型 HPLC 转化最终的化合物。

具体方法 D

实施例 D1 :N-[(1S,2S)-1-苄基-3-((R)-5,5-二甲基-4-戊-4-烯酰基-噻唑烷-3-基)-2-羟基-3-氧代-丙基]-3-羟基-2-甲基-苯甲酰胺



如下制备标题化合物。将(R)-5,5-二甲基-噻唑烷-3,4-二甲酸-3-叔丁酯 1 (1.0 g, 3.80 mmol)溶于苯(10 mL)并冷却至 0℃, 同时进行磁性搅拌。加入两滴 DMF, 随后逐滴加入草酰氯(0.33 mL, 3.80mmol)。当气体停止放出时, 将该溶液浓缩至得到黄色/红色残余物。将该物质溶于干 THF (10 mL)并冷却至-78℃, 同时进行磁性搅拌。在 10 分钟内逐滴加入格氏试剂 3-丁烯基溴化镁(7.7 mL, 3.80 mmol)。将所得产物在-78℃下搅拌 1 小时, 然后在-55℃下搅拌 30 分钟。用饱和 NH₄Cl 溶液(3 mL)使该反应骤停且然后倾入 H₂O(50 mL)。用 EtOAc (2 x 50 mL)提取该混合物。用盐水(1 x 100 mL)洗涤合并的有机层、用 Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。所得产物为氨基酮 26, 其纯度足以用于下一步。将该澄清油 26(0.24 g, 1.15 mmol)溶于 EtOAc(10 mL)。加入 AMB-AHPBA 4 (0.40 g, 1.09 mmol), 随后加入 HOBt (0.15 g, 1.09mmol)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后冷却至 0℃。缓慢加入 DCC (0.24 g, 1.15 mmol)的 EtOAc (6 mL)溶液。将该混合物温至室温并搅拌过夜。过滤该混合物并用 1N HCl(10 mL)、饱和 NaHCO₃ (10 mL)、盐水(10 mL)洗涤滤液、用 Na₂SO₄干燥并浓缩至得到粗白色固体(混有 DCU)。通过急骤层析法除去 DCU (30% - 50% EtOAc 的己烷溶液)而得到白色固体, 将其溶于 MeOH (2 mL)并用 4N HCl 的 1,4-二噁烷(0.26 mL, 1.1mmol)溶液处理。将该反应体系在室温下搅拌过夜、然后分配在 1N HCl (10 mL)与 EtOAc (10 mL)之间。用饱和 NaHCO₃(1 x 25 mL)洗涤有机层、用 Na₂SO₄干燥并浓缩至得到残余物, 将其通过急骤层析法纯化(60% EtOAc 的己烷溶液)而得到标题化合物、为白色非晶形固体:

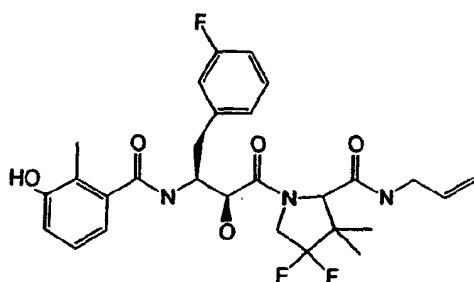
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.1, 1H), 7.35-

7.14 (m, 5H), 6.96 (t, $J = 7.5$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.52 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.81-5.69 (m, 2H), 5.32 (d, $J = 9.7$, 1H), 5.11-5.91 (m, 3H), 4.40 (m, 3H), 2.89-2.61 (m, 4H), 2.37-2.14 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (s, 3H);

对 $C_{28}H_{34}N_2O_5S$ 计算的元素分析值: C, 65.86; H, 6.71; N, 5.49.
测定值: C, 65.52; H, 6.55; N, 5.81.

使用上述具体方法、应用对所需化合物适宜的格氏试剂合成下列实施例。

实施例 D2 : (R)-3-((2S,3R)-4,4-二氟-1-[4-(3-氟-苯基)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-丁酰基])-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸烯丙基酰胺



下面的反应流程代表用于合成标题化合物的关键中间体的合成。

L-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3-氟-苯基)-丙酸

用 Na_2CO_3 (16.2g, 153mmol, 1.4 当量) 的 H_2O (40mL) 溶液、随后用 1,4-二噁烷 (100mL) 处理 L-2-氨基-3-(3-氟-苯基)-丙酸 (20.0g, 110mmol, 1 当量) 溶于 H_2O (100mL) 所得到的混合物并冷却至 $0^\circ C$ 。加入 BOC_2O 并将该反应混合物在环境温度下搅拌 5 小时, 此后蒸发二噁烷。然后加入 H_2O (125mL) 并用 Et_2O ($2 \times 100mL$) 洗涤该混合物。用 10% 柠檬酸酸化水相, 随后用 $EtOAc$ ($2 \times 300mL$) 提取。将合并的 $EtOAc$ 层用 H_2O ($2 \times 150mL$)、盐水 (150mL) 洗涤、干燥 (Na_2SO_4) 干燥并浓缩至得到酸、为无色粘性油, 它在放置时缓慢固

化 (31g, 定量)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.33-

7.26 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.62 (bs, 1H), 3.23 (dd, $J=14, 5.3$, 2H), 1.44 (s, 9H);

对 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{F}$ 计算的元素分析值: C, 59.36; H, 6.40; N, 4.94. 测定值: C, 59.29; H, 6.34; N, 4.90.

L-[2-(3-氟-苄基)-1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯
向 L-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3-氟-苄基)-丙酸 (30.9g, 109mmol) 溶于 THF (180mL) 所得到的溶液中加入羰基二咪唑 (21.2g, 131mmol, 1.2 当量)。在环境温度下将该溶液 45 分钟搅拌后加入 DMF (64mL)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐 (20mL, 113mmol, 1.04 当量)。在总计搅拌 2 小时后, 在真空中除去溶剂并将油状残余物溶于 EtOAc (300mL)。用 H_2O (500mL)、10% 柠檬酸 (2×150mL)、 H_2O (500mL)、饱和 Na_2CO_3 (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤有机相、干燥 (Na_2SO_4) 干燥并浓缩至得到适合于进一步使用的产物 (31.6g, 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.29-7.22

(m, 1H), 6.98-6.89 (m, 3H), 5.20 (bs, 1H), 4.96 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.07 (dd, $J=13.6, 5.9$, 2H), 1.41 (s, 9H).

对 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ 计算的元素分析值: C, 58.88; H, 7.10; N, 8.58. 测定值: C, 58.89; H, 7.19; N, 8.71.

L-[1-(3-氟-苄基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

向用氩气吹扫的 3 颈烧瓶中加入 LAH 溶于 Et_2O (106mL, 1.1 当量) 所得到的 1M 溶液并冷却至 0°C 。在 1 小时期限内加入 L-[2-(3-氟-苄基)-1-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (31.6g, 97mmol, 1 当量) 溶于 THF (150mL) 所得到的溶液, 使得温度保持低于 5°C 。再搅拌 30 分钟后, 用 EtOAc (60mL)、随后用 5% KHSO_4 (100mL) 时该反应骤停。加入 EtOAc (500mL) 并用 1N HCl (3 ×

100mL)、H₂O (500mL)、盐水 (200mL) 洗涤有机相、干燥 (Na₂SO₄) 干燥并浓缩至得到白色固体, 将其过滤并用庚烷 (200mL) 洗涤。该醛适合于进一步应用 (17.6g, 68%)。 ¹H NMR (CDCl₃) 9.65 (s, 1H),

7.33-7.26 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 3H), 5.06 (bs, 1H), 4.43 (broad m, 2H), 1.45 (s, 9H).

对 C₁₄H₂₈NO₃F 计算的元素分析值: C, 62.91; H, 6.79; N, 5.24. 测定值: C, 62.73; H, 6.66; N, 5.21.

3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3-氟-苄基)-2-羟基-丁酸 (非对映体)

将 L-[1-(3-氟-苄基)-2-氧代-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (17.6g, 66mmol, 1 当量) 溶于 MeOH (104mL) 所得到的溶液冷却至 0℃。加入亚硫酸氢钠的 H₂O (104mL) 溶液并将该混合物在 0℃ 下搅拌 5 小时, 此后将其置于冰箱内 7 小时。然后向该反应混合物中添加 NaCN (3.87g, 79mmol, 1.2 当量) 溶于 H₂O (104mL) 所得到的溶液、随后加入 EtOAc (280mL) 并在室温下搅拌 11 小时, 此后分离有机层、干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩至得到粗羟腈、为蜡状固体。将该物质溶于 1,4 二噁烷 (265mL)、加入茴香醚 (11mL) 并冷却至 0℃。向该反应混合物中加入浓 HCl (265mL)、同时剧烈搅拌, 随后在回流状态下加热 1 小时。在真空中蒸发二噁烷与大部分水。将剩余的残余物用 2N NaOH 碱化并用 Et₂O (3 × 200mL) 洗涤。然后向水相中加入 1,4 二噁烷 (120mL)、随后加入 BOC₂O (15.8g, 1.1 当量)。在环境温度下搅拌 3 小时后, 在真空中除去二噁烷并用 10% 柠檬酸酸化剩余的混合物, 随后用 EtOAc (2 × 300mL) 提取。将合并的有机层用 H₂O (300mL)、盐水 (200mL) 洗涤、干燥 (Na₂SO₄) 干燥并浓缩至得到酸、为非对映体混合物 (约 1:1) 且为橙色固体 (10.56g, 51%)。 ¹H NMR (DMSO) 7.35-7.25 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 6H), 6.76 (d, J= 9.0, 1H), 6.43 (d, J= 9.6, 1H), 4.02-3.89 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 2.83 (dd, J= 13.4, 6.1, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.26 (s, 9H).

(2S,3R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3-氟-苯基)-2-羟基-丁酸甲酯

在 3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3-氟-苯基)-2-羟基-丁酸（非对映体）（10.56g, 33.8mmol, 1 当量）溶于 DMF（130mL）所得到的溶液中悬浮 K_2CO_3 （6.07g, 43mmol, 1.3 当量）、随后悬浮 CH_3I （4.2mL, 68mmol, 2 当量）。在环境温度下搅拌 2 小时后，在真空中蒸发 DMF。将剩余的残余物溶于 EtOAc（300mL）并用 H_2O （2 × 100mL）、硫代硫酸钠溶液（100mL）、盐水（200mL）洗涤、干燥（ Na_2SO_4 ）干燥并浓缩至得到粗橙色固体（9.55g）。通过柱层析法纯化（1: 1 EtOAc/己烷）而总计得到 6.96g（63%）；其中 3.28g 为所需的对映体(2S,3R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3-氟-苯基)-2-羟基-丁酸甲酯（霜样有色固体），而 3.68g 为不需要的产物(2R,3R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3-氟-苯基)-2-羟基-丁酸甲酯。(2S,3R)产物：

1H NMR ($CDCl_3$) 7.30-7.22 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 3H), 4.88 (d, $J=8.2$, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.79 (t, $J=6.9$, 2H), 1.40 (s, 9H). (2R,3R) product: 1H NMR ($CDCl_3$) 7.32-7.25 (m, 1H), 7.09-6.91 (m, 3H), 4.82 (d, $J=9.8$, 1H), 4.27 (dd, $J=16.9$, 7.6, 1H), 4.08 (d, $J=3.2$, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.17 (d, $J=4.5$, 1H), 2.93(d, $J=4.5$, 1H), 1.40 (s, 9H).

(2S,3R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3-氟-苯基)-2-羟基-丁酸

在环境温度下将(2S,3R)-3-叔丁氧基羰基氨基-4-(3-氟-苯基)-2-羟基-丁酸甲酯(3.28g, 10.05mmol, 1 当量)、4N NaOH(4mL, 16mmol, 1.6 当量)、MeOH(42mL)和 1,4-二噁烷(63mL)的混合物搅拌 1.5 小时，此后蒸发溶剂。向残余物中加入 10%柠檬酸(100mL)，随后用 EtOAc(100mL)提取。用 H_2O (100mL)、盐水(50mL)洗涤有机层、干燥(Na_2SO_4)干燥并浓缩至得到所需产物、为霜样有色固体(3.06g, 97%)， 1H NMR (DMSO) 7.33-7.26 (m, 1H), 7.02-6.97 (m,

3H), 6.78 (d, J=5.2, 1H), 3.98 (d, J=5.5, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 2.77-2.82 (m, 2H), 1.27 (s, 9H).

将不需要的(2R,3R)对映体-甲酯转化成(2S,3R)-3-叔丁氧基羧基氨基-4-(3-氟-苯基)-2-羟基-丁酸。

(2S,3R)-3-叔丁氧基羧基氨基-2-(2-氯乙酰氧基)-4-(3-氟-苯基)-丁酸甲酯

将(2S,3R)-3-叔丁氧基羧基氨基-4-(3-氟-苯基)-2-羟基-丁酸甲酯 (8g, 24.5mmol, 1 当量)、氯乙酸 (5.79g, 61.3mmol, 2.5 当量) 和 PPh₃ (16g, 61.3mmol, 2.5 当量) 溶于苯 (340mL) 所得到的溶液冷却至 0 ℃, 随后在 20 分钟期限内添加二乙基偶氮二甲酸酯 (9.7mL, 61.3mmol, 2.5 当量)。在添加完成后, 将该反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 此后浓缩该反应混合物并通过柱层析法纯化残余物, 使用 30% EtOAc/己烷作为洗脱剂。合并合适的级分并浓缩至得到黄色固体, 将其与庚烷一起振摇并过滤以除去黄色 DEAD 残余物。由此得到的产物为白色固体 (4.25g, 43%): ¹H NMR (CDCl₃) 7.32 (m, 1H), 7.03-6.96 (m, 3H), 5.34 (d, J=3.5, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.75-4.5 (m 系列, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.92 (bd, J=7, 2H), 1.43 (s, 9H).

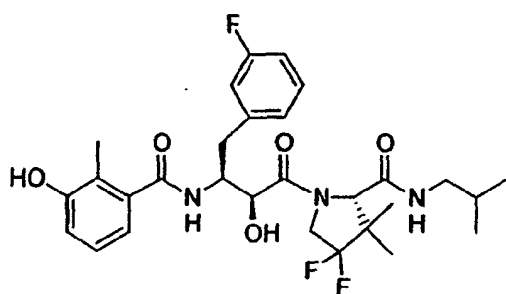
(2S,3R)-3-叔丁氧基羧基氨基-4-(3-氟-苯基)-2-羟基-丁酸

在环境温度下将(2S,3R)-3-叔丁氧基羧基氨基-2-(2-氯-乙氧基)-4-(3-氟苯基)-丁酸甲酯 (4.56g, 11.3mmol, 1 当量)、4N NaOH (6.5mL, 25.9mmol, 2.3 当量)、MeOH (48mL) 和 1,4-二噁烷 (72mL) 的混合物搅拌 4 小时, 此后在真空中蒸发溶剂并向残余物中加入 H₂O (50mL) 且用 Et₂O (100mL) 洗涤。用 10% 柠檬酸酸化水层并用 EtOAc (2 × 75mL) 提取。将合并的 EtOAc 层用 H₂O (3 × 50mL)、盐水 (50mL) 洗涤、干燥 (Na₂SO₄)、浓缩、与庚烷一起振摇并过滤而得到所需酸、为白色固体 (3.3g, 94%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.42 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.1$, 1H), 8.17 (t, $J=5.9$, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.79 (d, $J=8.1$, 1H), 6.56 (d, $J=7.5$, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.51 (d, $J=6.4$, 1H), 5.24 (d, $J=15.4$, 1H), 5.06 (d, $J=10.4$, 1H), 4.49-4.28 (m 系列, 5H), 3.74 (宽峰 m, 2H), 2.89-2.67 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

对 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3 \times 0.25 \text{H}_2\text{O}$ 计算的元素分析值: C, 60.91; H, 5.93; N, 7.61. 测定值: C, 60.96; H, 6.05; N, 7.20.

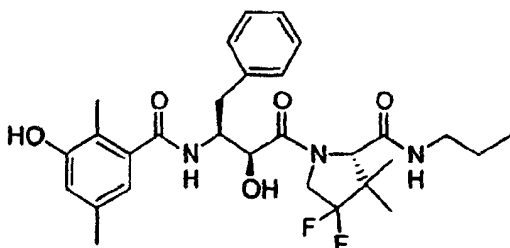
实施例 D3 : (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-4-(3-氟-苯基)-2-羟基-3-(3-羟基-2-甲基-苯甲酰基氨基)-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸异丁基酰胺



白色固体: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) \square 9.14 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, $J=8.3$), 7.76 (t, 1H, $J=5.8$), 7.09 (dd, 1H, $J=7.4, 14.4$), 6.99 (d, 2H, $J=7.6$), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.58 (d, 1H, $J=8.1$), 6.34 (d, 1H, $J=6.8$), 5.23 (d, 1H, $J=6.6$), 4.25 (dd, 1H, $J=12.2, 25.0$), 4.15-4.08 (m, 3H), 2.77-2.46 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.65 (d, 6H, $J=6.4$);

$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5(\text{M} + \text{Na})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值: 564.6130, 测定值 564.2674; 对 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ 计算的元素分析值: C, 61.80; H, 6.44; N, 7.64. 测定值: C, 61.58; H, 6.45; N, 7.34.

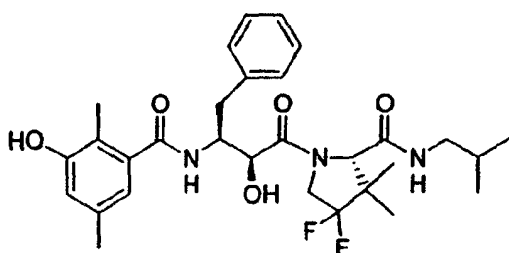
实施例 D4: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2,5-二甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸丙酰胺



白色固体: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, $J = 8.1$), 7.85 (t, 1H, $J = 5.1$), 7.29 – 7.09 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.38 (d, 1H, $J = 6.1$), 4.40 – 4.24 (m, 3H), 4.14 (s, 1H), 3.04 – 2.90 (m, 2H), 2.77 (d, 1H, $J = 2.2$), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.39 – 1.31 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 546.6230, 测定值 546.2780; 对 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 计算的元素分析值: C, 63.84; H, 6.84; N, 7.70. 测定值: C, 63.44; H, 6.82; N, 7.52.

实施例 D5: (S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2,5-二甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸异丁基酰胺

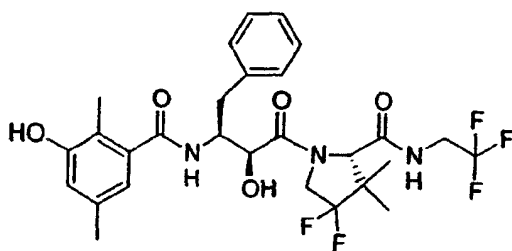


白色固体: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J = 8.3$), 7.94 (t, 1H, $J = 5.8$), 7.37 – 7.16 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.44 (d, 1H, $J = 6.3$), 4.48 – 4.29 (m, 3H), 4.25 (s, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 3H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.86 (d, 6H, $J = 6.6$);

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5(\text{M} + \text{H})^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 560.6500, 测

定值 560.2928; 对 $C_{30}H_{39}F_2N_3O_5$ 计算的元素分析值: C, 64.38; H, 7.02; N, 7.51. 测定值: C, 64.09; H, 7.05; N, 7.29.

实施例 D6:(S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2,5-二甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸(2,2,2-三氟-乙基)酰胺



(S)-4,4-二氟-1-[(2S,3S)-2-羟基-3-(3-羟基-2,5-二甲基-苯甲酰基氨基)-4-苯基-丁酰基]-3,3-二甲基-吡咯烷-2-甲酸(2,2,2-三氟-乙基)酰胺

白色固体:

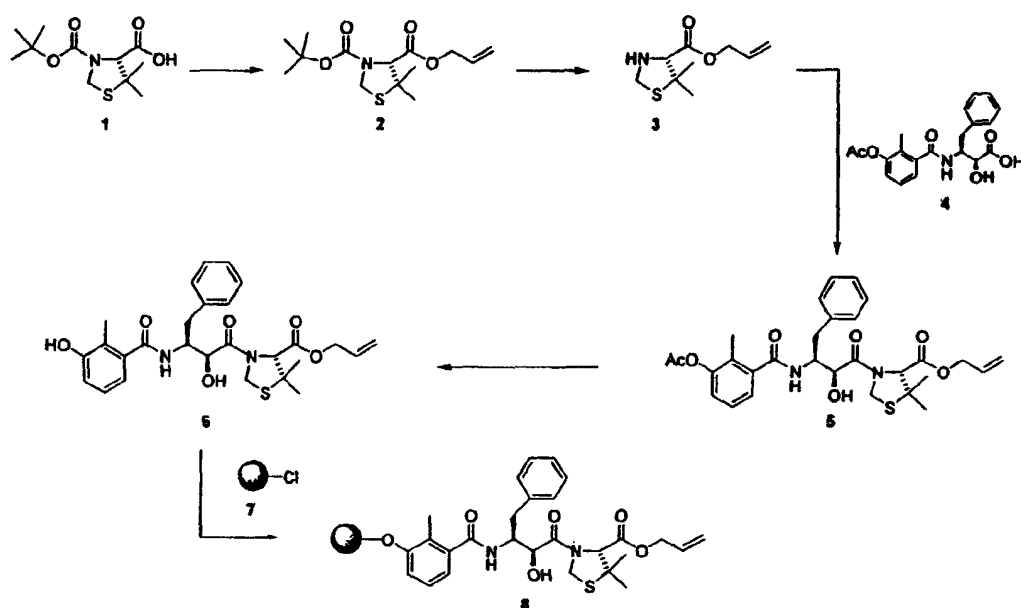
1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.72 (t, 1H, $J = 6.2$), 8.15 (d, 1H, $J = 8.1$), 7.37 – 7.19 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.57 (d, 1H, $J = 6.3$), 4.52 – 4.33 (m, 4H), 4.10 – 3.94 (m, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 2.87 (d, 1H, $J = 7.3$), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.06 (s, 3H);

$C_{28}H_{33}F_3N_3O_5(M + Na)^+$ 的 HRMS (ESI) m/z 的计算值 586.5670; 测定值 586.2340; 对 $C_{28}H_{32}F_3N_3O_5 \cdot 0.4H_2O$ 计算的元素分析值: C, 56.73; H, 5.58; N, 7.09. 测定值: C, 56.64; H, 5.41; N, 6.94.

HIV 蛋白酶 P2'抑制剂的组合化学手段

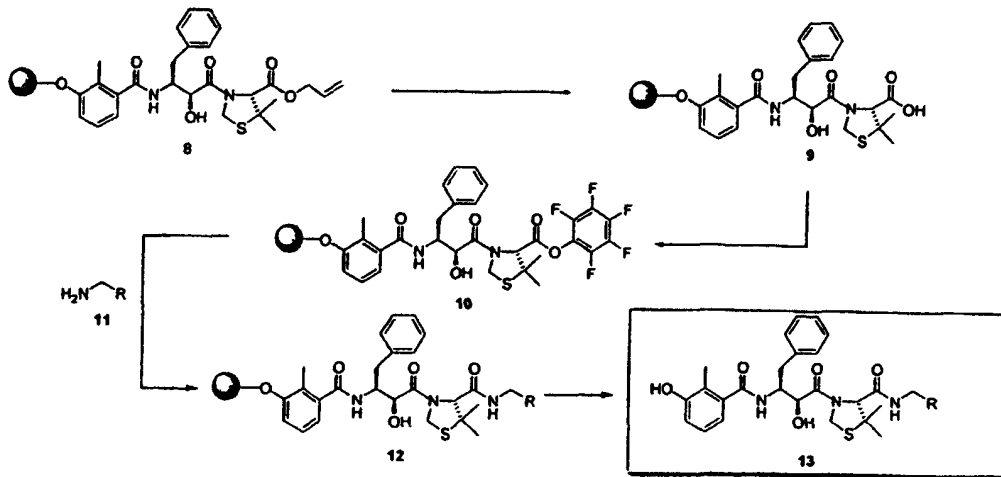
一般方法 E

反应流程 I



使用下列方法制备组合结构单元 8。在有 NaHCO_3 存在的情况下用烯丙基溴处理 boc-保护的噻唑烷甲酸 1 而生成 boc-保护的噻唑烷烯丙酯 2。在 EtOAc 中用 HCl (g) 使 boc-保护的酯胺脱保护而得到噻唑烷烯丙酯胺的 HCl 盐 3, 将其用 TEA 处理并在有 HOBT 和 DCC 存在的情况下与 4 偶联而得到结构单元前体 5。用 4N HCl 使结构单元 5 脱保护而生成苯酚 6。按照下列方式使结构单元 6 加载于活化的交联三苯甲基氯聚苯乙烯珠 7。在室温下通过用 20% 乙酰氯的无水 CH_2Cl_2 溶液处理使聚苯乙烯交联三苯甲醇活化成三苯甲基氯。在有 Hunig's 碱的无水 CH_2Cl_2 溶液存在的情况下将三苯甲基氯珠与苯酚 6 合并而得到基质加载的聚苯乙烯珠 8。通过急骤层析法或制备型 HPLC 纯化中间体。

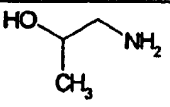
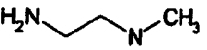
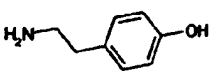
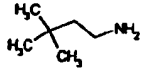
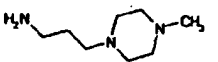
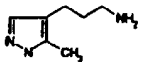
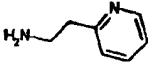


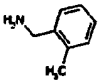

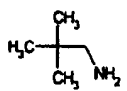
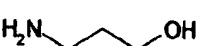
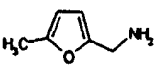
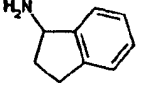
反应流程 II



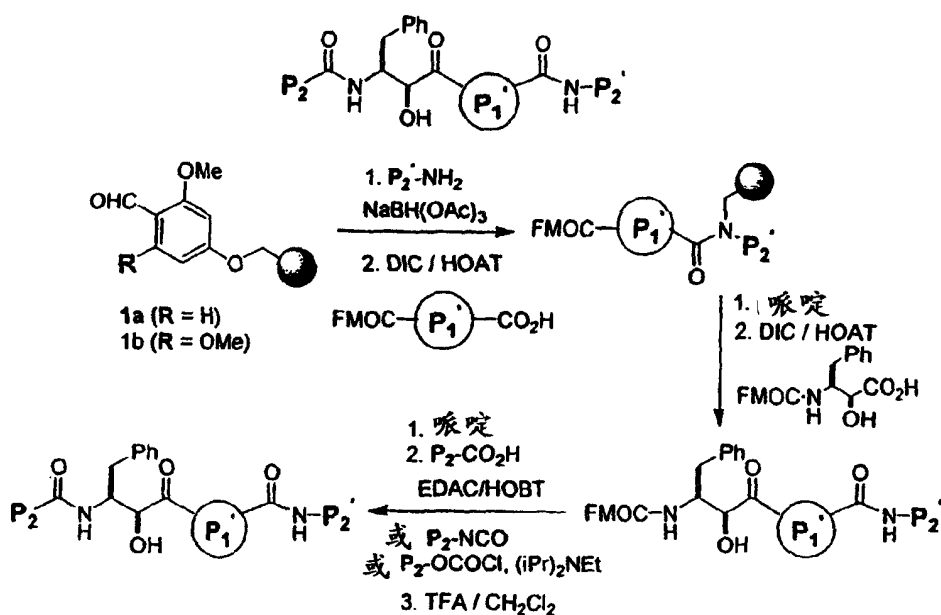
按照下列方式合成 HIV 蛋白酶组合库。通过在水 THF 中用 $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ 和 NMM 处理除去烯丙酯而得到甲酸酯 9，将其在 DMF 中用五氟苯酚、五氟苯酚三氟甲基乙酸酯和吡啶处理而得到五氟酯 10。将该五氟酯 10 在 96 孔平板格中用各种伯胺处理而得到酰胺 12。用 TFA 从聚苯乙烯冠(polystyrene crowns)上裂解终产物而得到产物 13。通过 LCMS 和 HPLC 分析各产物。下表表示通过该组合方法合成的化合物

表 1

P2'	预计质量 (LCMS)	测定质量	% 抑制
	582	583(MH ⁺)	5
	582	583(MH ⁺)	5

P2'	预计质量 (LCMS)	测定质量	% 抑制
	529	552(Na ⁺)	38
	528	529(MH ⁺)	4
	591	614(Na ⁺)	18
	555	578(Na ⁺)	19
	611	612(MH ⁺)	1
	593	594(MH ⁺)	6
	576	577(MH ⁺)	6
	635	658(Na ⁺)	5
	656	656(MH ⁺)	8
	575	598(Na ⁺)	86
	525	548(Na ⁺)	56
	541	564(Na ⁺)	63
	529	552(Na ⁺)	49
	565	588(Na ⁺)	42
	587	610(Na ⁺)	54

反应流程 3: HIV 蛋白酶抑制剂(AG 1776 类似物)的固相合成



使用 IRORI 定向分级技术进行 HIV 蛋白酶抑制剂的固相组合合成。使商品 4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基甲基聚苯乙烯树脂 1a (PS-MB-CHO, Argonaut Technologies) 或 4-甲酰基-3,5-二甲氧基苯氧基甲基聚苯乙烯树脂 1b (PL-FDMP 树脂, Polymer Laboratories) 加载于各 Minikans。

步骤 A. 与 P_2' 胺进行的还原氨基化

向含有分级 MiniKans 的独立烧瓶中加入 DCM (3 mL/MiniKan)。加入适量的伯 P_2' 胺 (3 当量)、三乙酰氧基硼氢化钠 (5 当量) 和乙酸 (3 当量) 并将该混合物置于氩气中、在室温下搅拌、同时定期排放、持续 1-2 小时且使反应过夜。对树脂 1a 而言, 倾倒入滤液并用 DCM、MeOH (2x)、DCM (2x)、 Et_3N/DCM (1: 3, 3x)、DCM (2x)、MeOH (3x) 和 DCM (4x) 洗涤 MiniKans。对树脂 1b 而言, 使用 DCM、MeOH (2x)、DCM (2x)、 Et_3N/DCM (1: 3, 3x)、DCM (2x)、DMF、1M NaOH/DMF (1: 5, 3x)、DMF (3x)、MeOH (3x) 和 DCM (3x) 的洗涤顺序。在真空中干燥

MiniKans 并用于步骤 B.

步骤 B. 肽与 P₁'氨基酸偶联

向含有分级 MiniKans 的独立烧瓶中加入 DMF(3 mL/MiniKan). 加入适量的 FMOC-被护氨基酸(2.5 当量)和 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAT) (3 当量)并混合至溶解且加入 1,3-二异丙基碳化二亚胺(DIC) (3 当量). 将容器放置在氩气环境中并在室温下搅拌过夜. 倾倒入滤液并用 DMF (3x)、MeOH (3x)、DCM (2x)和 DMF (2x)洗涤 MiniKans. 对 MiniKans 直接用于步骤 C.

步骤 C. FMOC 脱保护

在室温下的氩气环境中将容器中总反应体积为 3 mL/MiniKan 的溶于 DMF 和哌啶(25%)的 MiniKans 搅拌 45 分钟. 除去滤液并重复该反应步骤. 过滤出 MiniKans 并用 DMF (3x)、MeOH (2x)、DCM (3x)和 DMF 洗涤且直接用于步骤 D.

步骤 D. 肽与 FMOC-APNS 偶联

将 MOC-别苯基 norstatine (APNS) (3 当量)加入到装有溶于 DMF 的 MiniKans 的烧瓶(3 mL/MiniKan)中. 在溶解后, 加入 HOAT (3.5 当量)和 DIC (3.5 当量). 将该混合物放置在氩气环境中并在室温下搅拌过夜. 过滤该反应体系并用 DMF (3x)、MeOH (3x)、DCM (3x)和 DMF 洗涤 MiniKans. 如步骤 C 中所述进行 FMOC 脱保护且用 DMF (3x)、MeOH (2x)、DCM (3x)洗涤 MiniKans. 在真空中干燥并用于步骤 E 或 F.

步骤 E. 肽与 P₂ 酸偶联

向含有溶于 DMF 的分级 MiniKans 的独立烧瓶(3 mL/MiniKan) 中加入适量 P₂ 酸(3 当量)、HOBT 水合物(4 当量)和 3-(二甲氨基)丙基乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDAC) (3.5 当量). 在室温下的氩气环境中将

该反应体系搅拌3小时.过滤后,用DMF (3x)、MeOH (3x)和DCM (3x)洗涤 MiniKans、在真空中干燥并用于步骤 G.

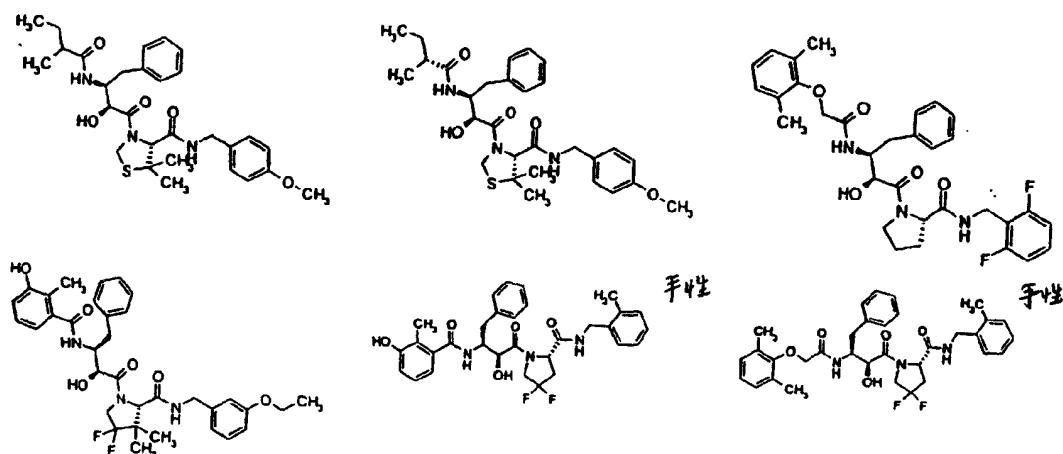
步骤 F. 与 P₂ 异氰酸酯和氯甲酸酯反应

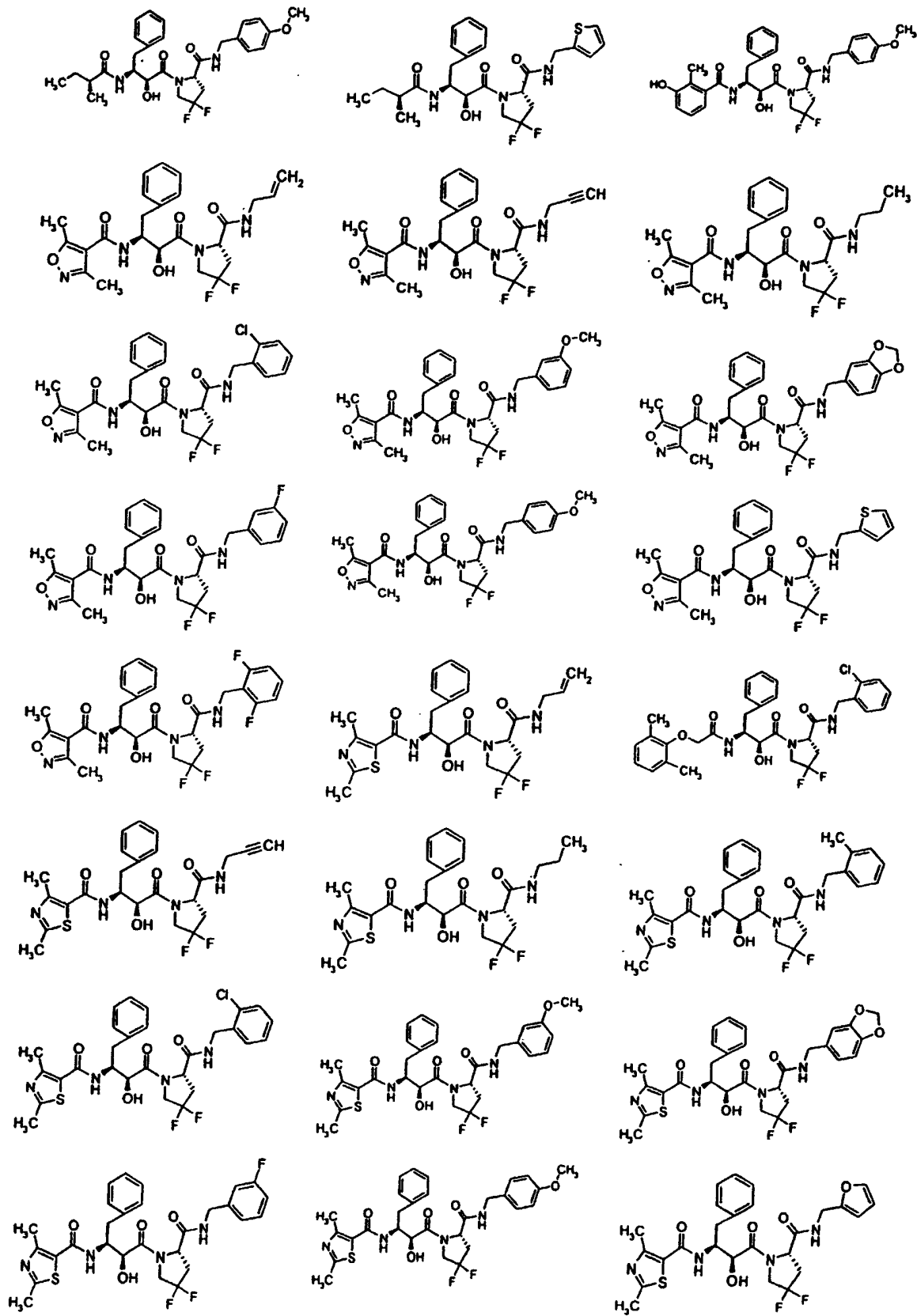
向含有溶于 DCM 的分级 MiniKans 的独立烧瓶(3 mL/MiniKan)中加入 P₂ 异氰酸酯(3 当量)或 P₂ 氯甲酸酯(5 当量)和二异丙基乙胺(10 当量). 在室温下的氮气环境中将该容器内含物搅拌 2-4 小时. 过滤后,用 DCM (3x)、MeOH (3x)和 DCM (3x)洗涤 MiniKans、在真空中干燥并用于步骤 G.

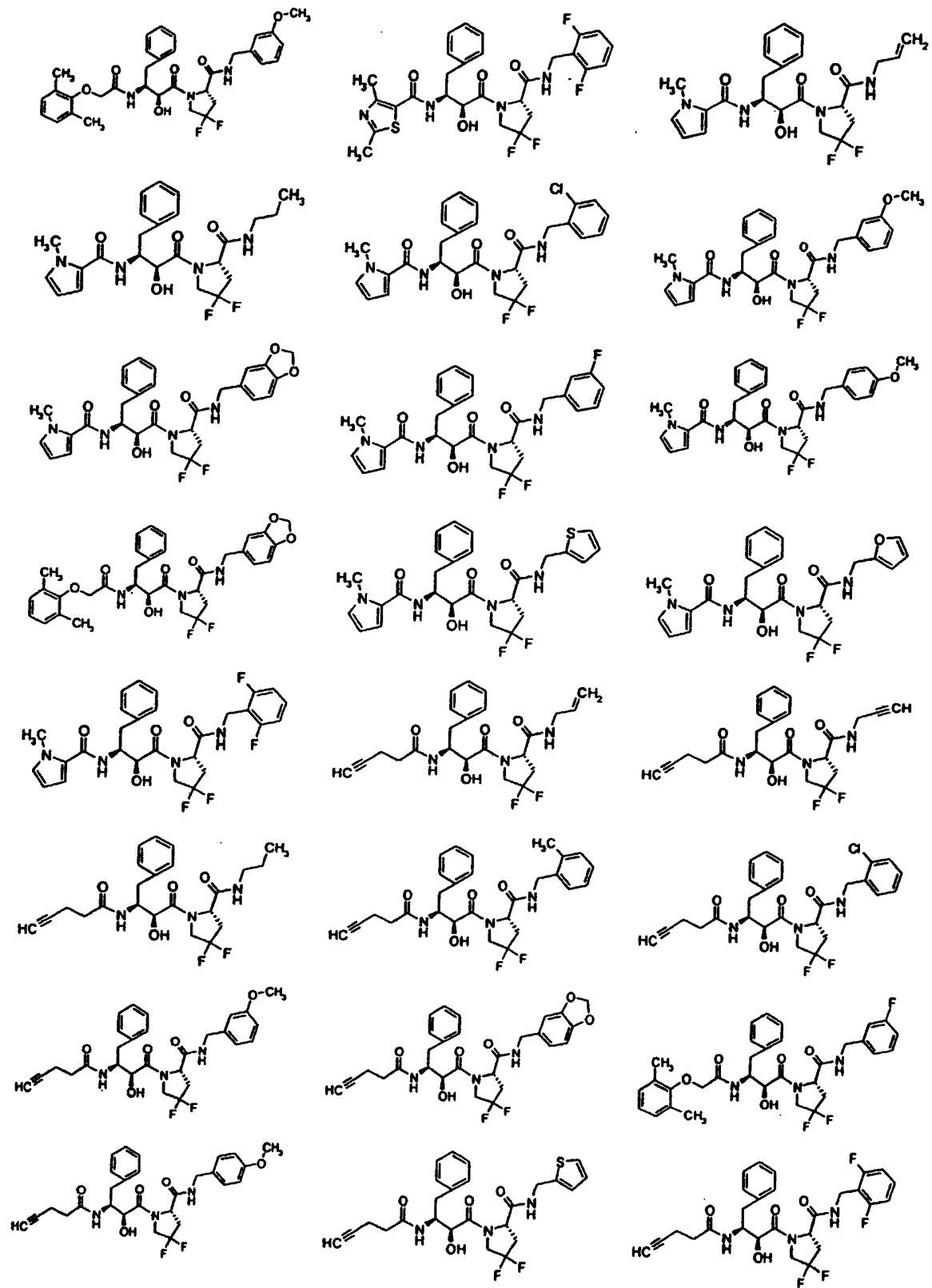
步骤 G. HIV 类似物的切割和加工

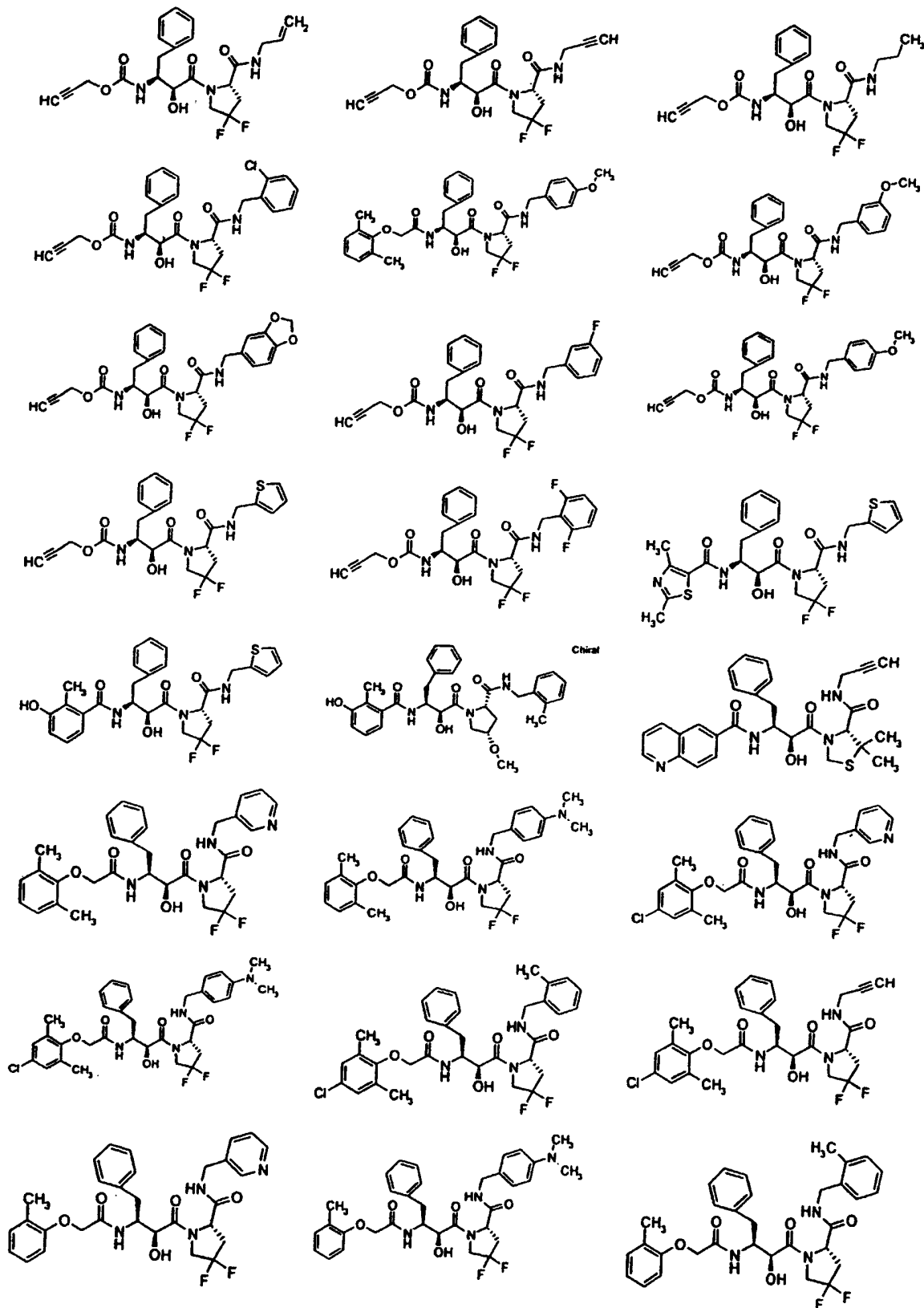
将各 MinKans 分成切割 racks 并加入 25% TFA 溶于 DCM 所得到的溶液(3 mL/MinKan). 将各 racks 搅拌 1.5 小时. 收集各滤液和 DCM 冲洗物、浓缩并通过 HPLC 纯化而得到最终的化合物.

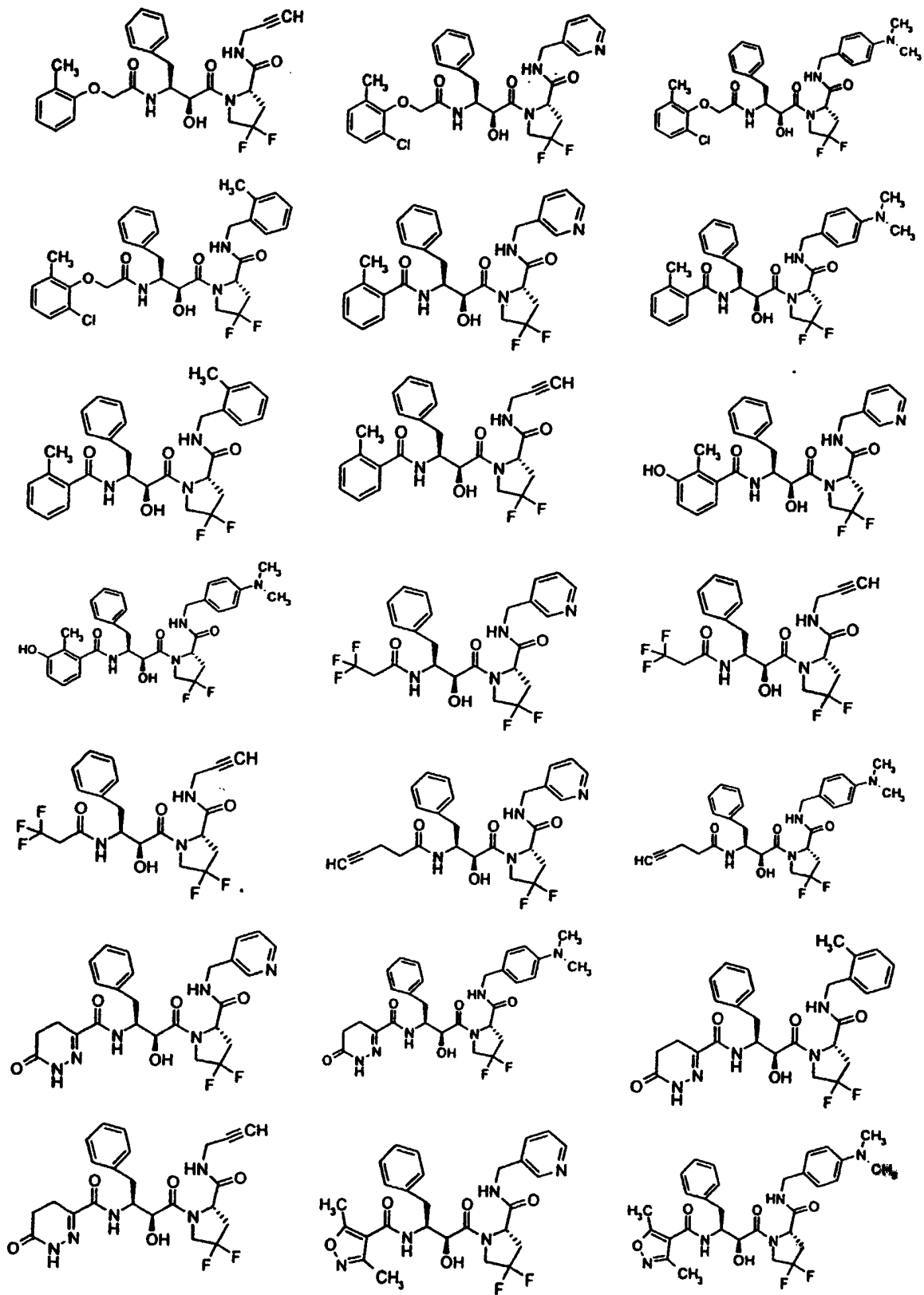
表 2

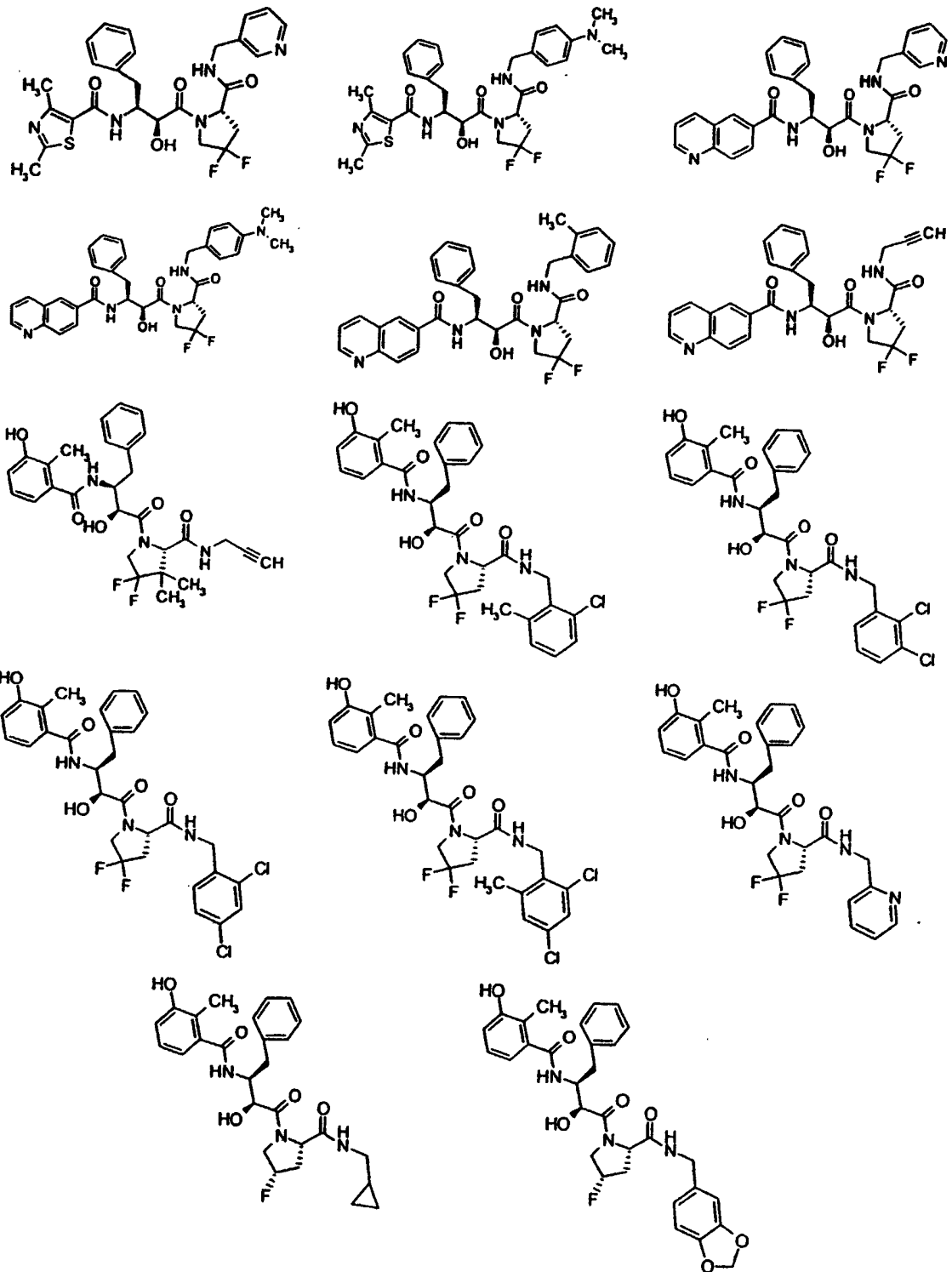


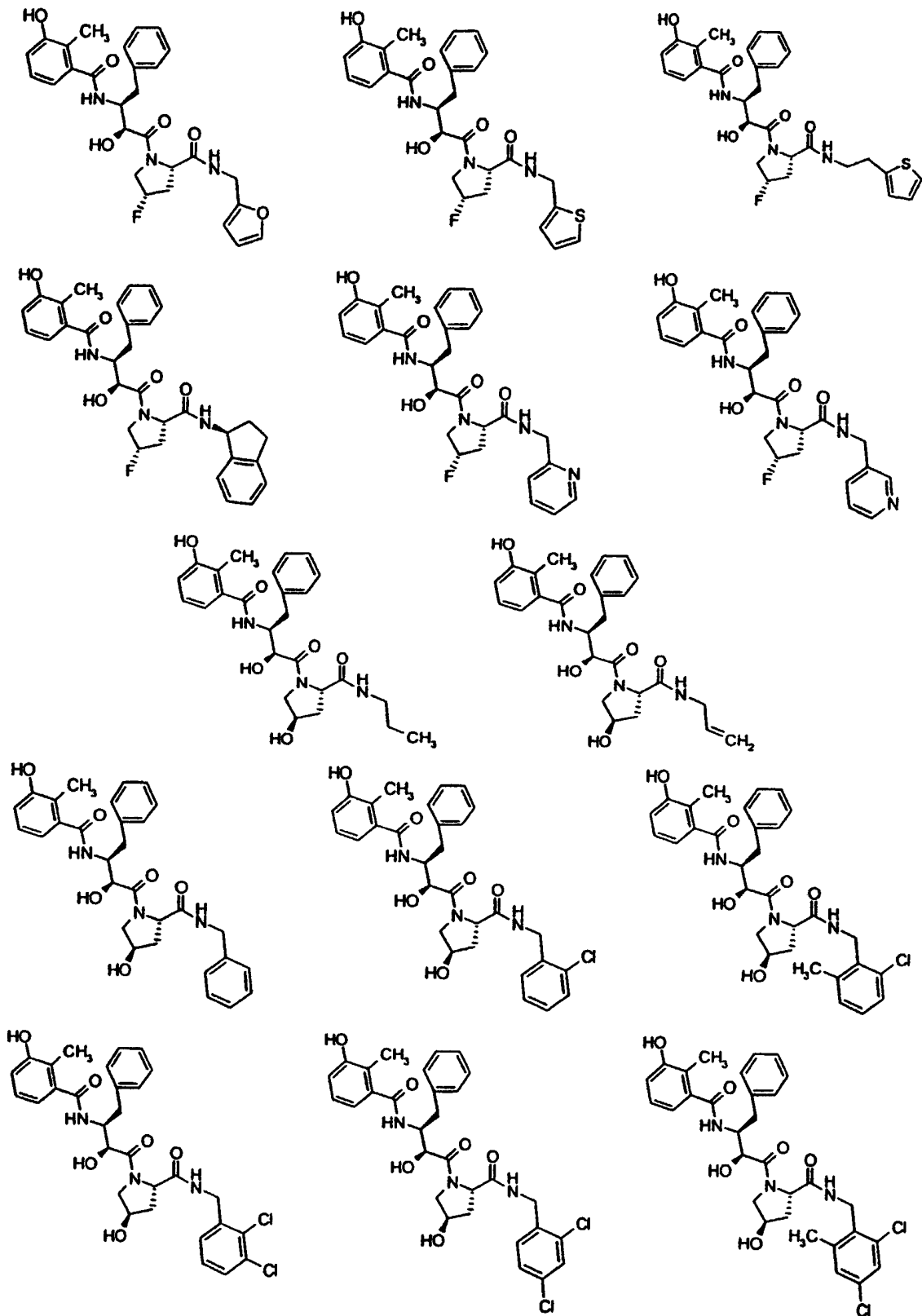


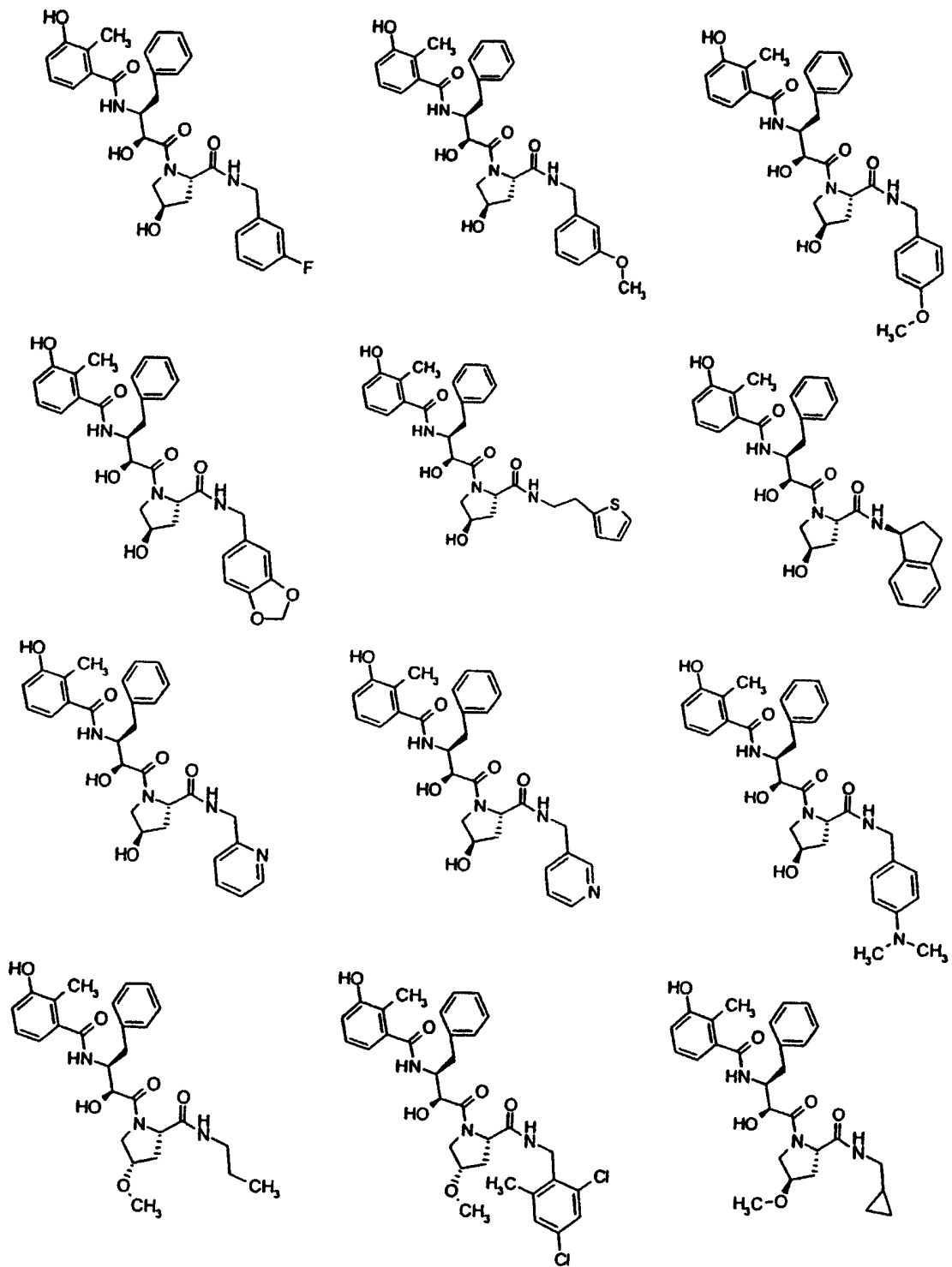


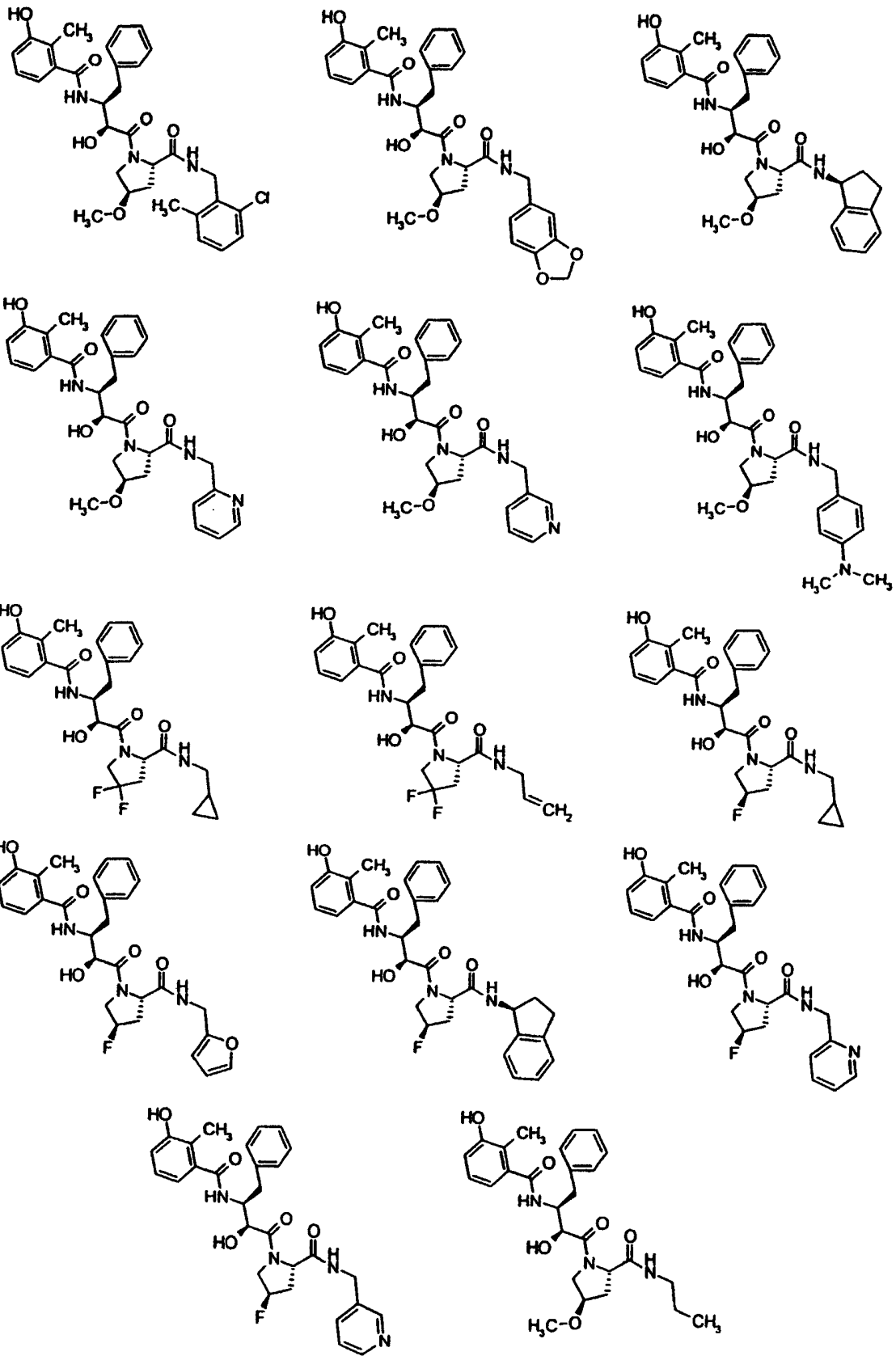


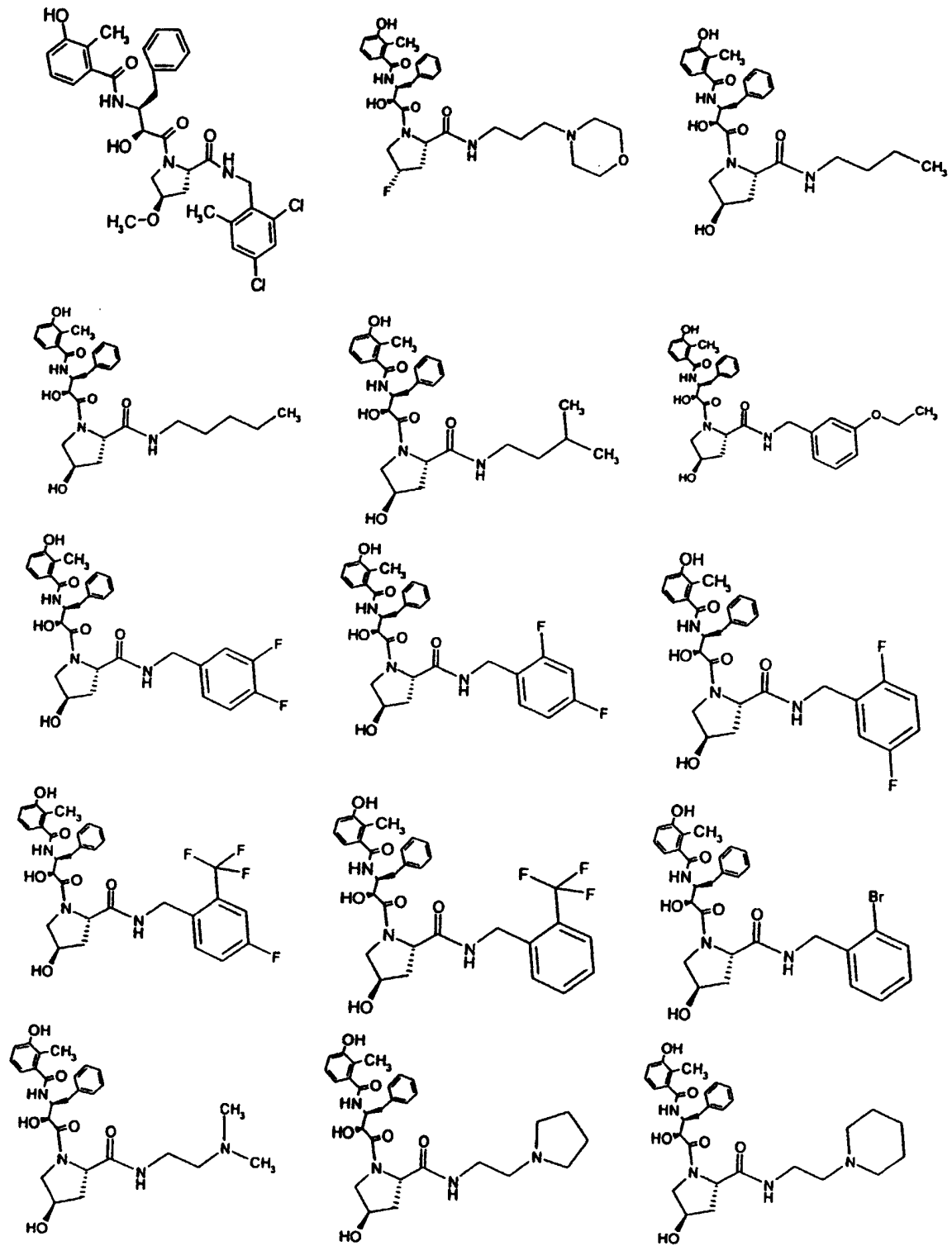


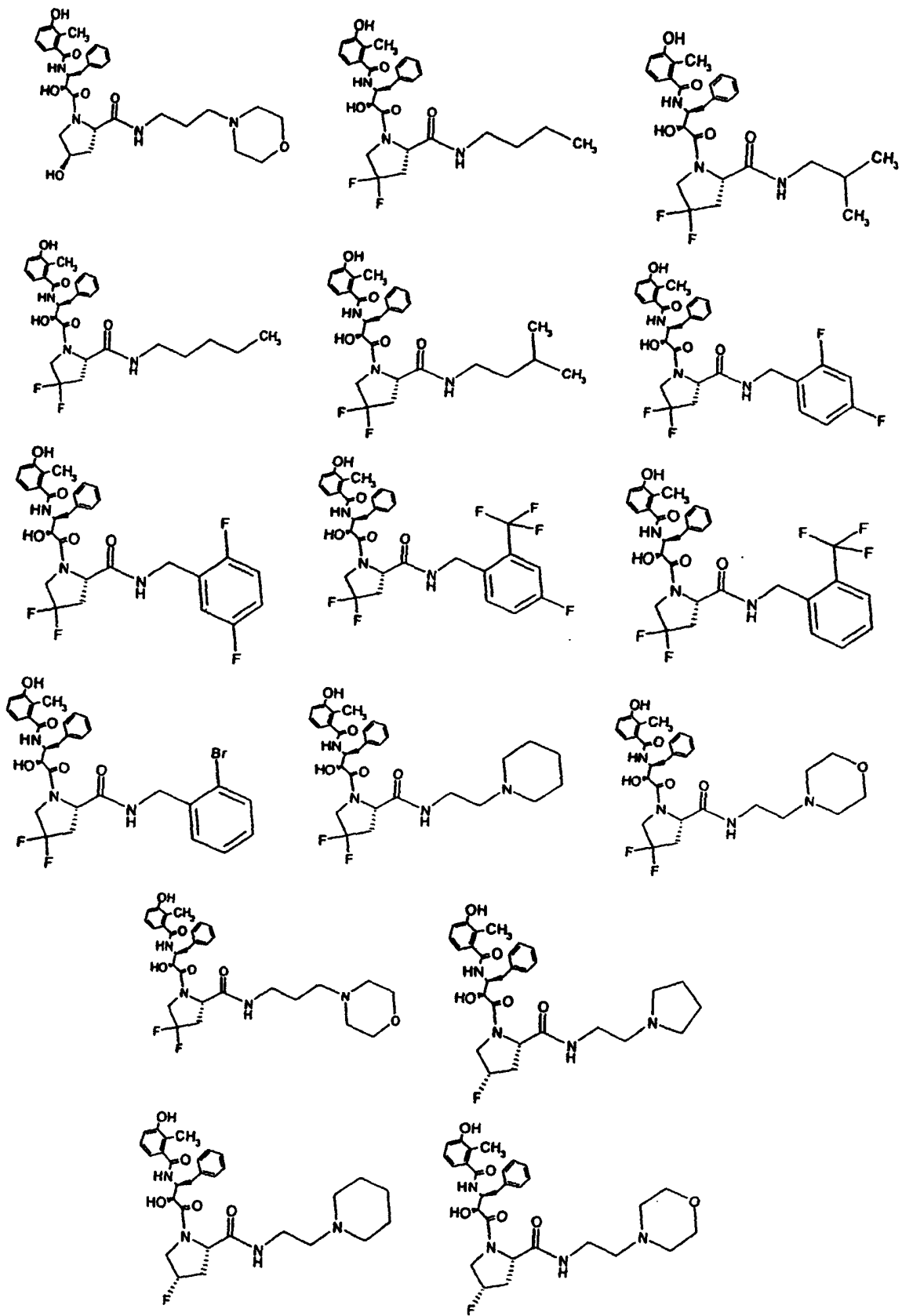


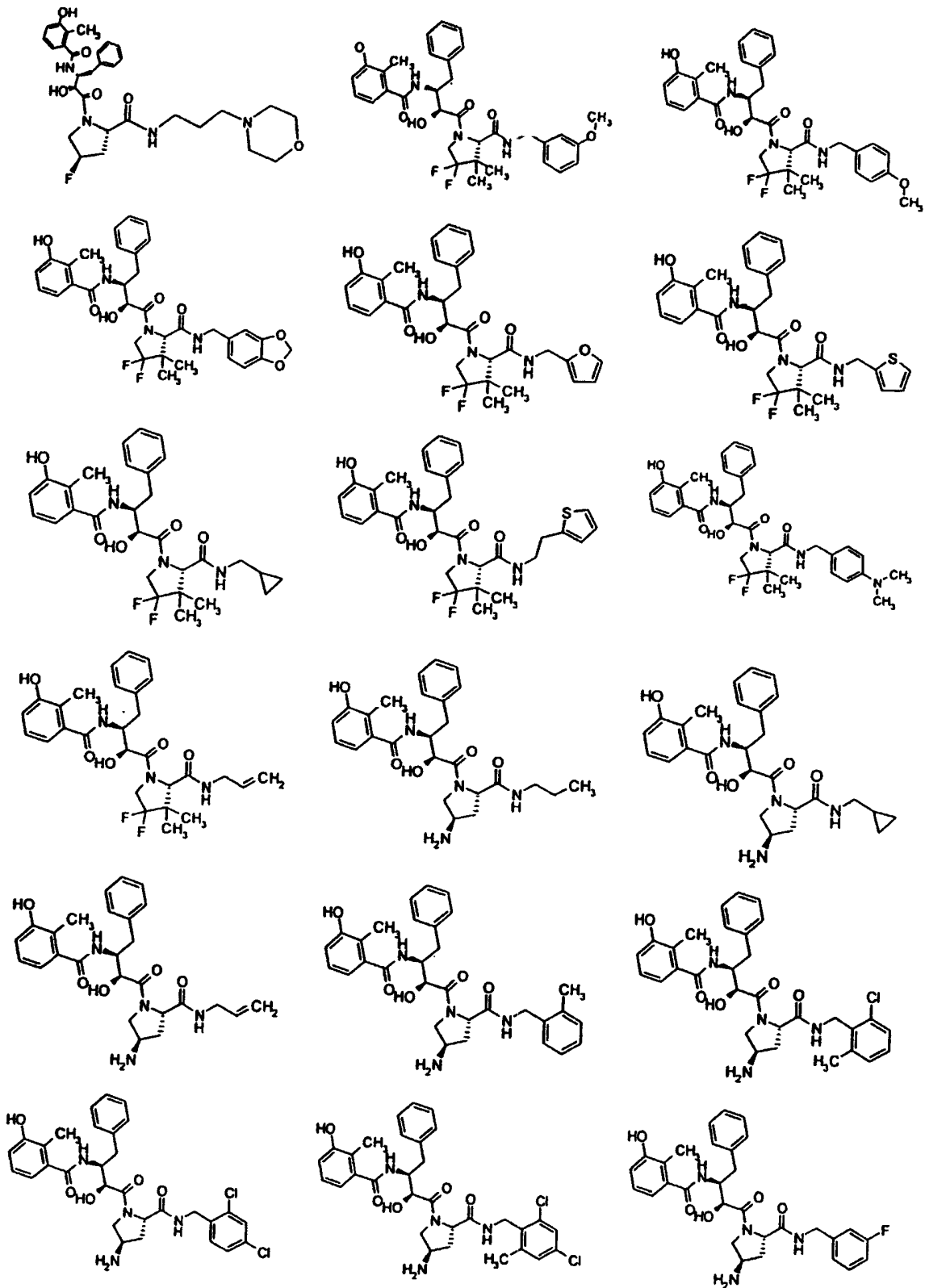




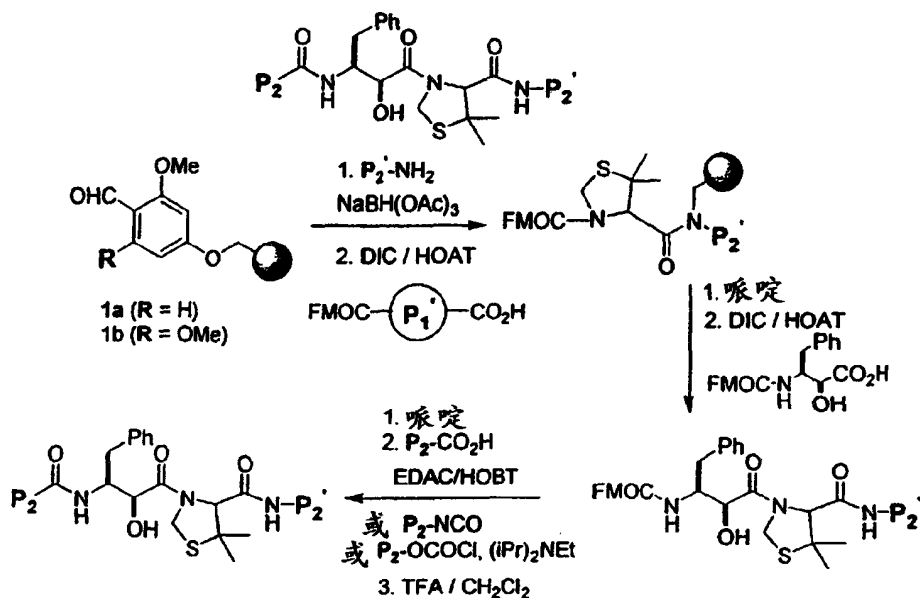








反应流程 3: HIV 蛋白酶抑制剂的固相合成



反应流程 3 实验

使用 IRORI 定向分级技术进行 HIV 蛋白酶抑制剂的固相组合合成。使商品 4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基甲基聚苯乙烯树脂 **1a** (PS-MB-CHO, Argonaut Technologies) 或 4-甲酰基-3,5-二甲氧基苯氧基甲基聚苯乙烯树脂 **1b** (PL-FDMP 树脂, Polymer Laboratories) 加载于各 MiniKans。

步骤 A. 与 P_2' 胺进行的还原氨基化

向含有分级 MiniKans 的独立烧瓶中加入 DCM (3 mL/MiniKan)。加入适量的伯 P_2' 胺 (3 当量)、三乙酰氧基硼氢化钠 (5 当量) 和乙酸 (3 当量) 并将该混合物置于氢气中、在室温下搅拌、同时定期排放、持续 1-2 小时且使反应过夜。对树脂 **1a** 而言, 倾倒入滤液并用 DCM、MeOH (2x)、DCM (2x)、Et₃N/DCM (1: 3, 3x)、DCM (2x)、MeOH (3x) 和 DCM (4x) 洗涤 MiniKans。对树脂 **1b** 而言, 使用 DCM、MeOH (2x)、DCM

(2x)、Et₃N/DCM (1: 3, 3x)、DCM (2x)、DMF、1M NaOH/DMF (1: 5, 3x)、DMF (3x)、MeOH (3x)和 DCM (3x)的洗涤顺序。在真空中干燥 MiniKans 并用于步骤 B。

步骤 B. 肽与 P₁'氨基酸偶联

向含有分级 MiniKans 的独立烧瓶中加入 DMF(3 mL/MiniKan)。加入适量的 Fmoc-被护氨基酸(2.5 当量)和 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAT) (3 当量)并混合至溶解且加入 1,3-二异丙基碳化二亚胺(DIC) (3 当量)。将容器放置在氩气环境中并在室温下搅拌过夜。倾倒入滤液并用 DMF (3x)、MeOH (3x)、DCM (2x)和 DMF (2x)洗涤 MiniKans。对 MiniKans 直接用于步骤 C。

步骤 C. Fmoc 脱保护

在室温下的氩气环境中将容器中总反应体积为 3 mL/MiniKan 的溶于 DMF 和哌啶(25%)的 MiniKans 搅拌 45 分钟。除去滤液并重复该反应步骤。过滤出 MiniKans 并用 DMF (3x)、MeOH (2x)、DCM (3x)和 DMF 洗涤且直接用于步骤 D。

步骤 D. 肽与 Fmoc-APNS 偶联

将 Fmoc-别苯基 norstatine (APNS) (3 当量)加入到装有溶于 DMF 的 MiniKans 的烧瓶(3 mL/MiniKan)中。在溶解后,加入 HOAT (3.5 当量)和 DIC (3.5 当量)。将该混合物放置在氩气环境中并在室温下搅拌过夜。过滤该反应体系并用 DMF (3x)、MeOH (3x)、DCM (3x)和 DMF 洗涤 MiniKans。如步骤 C 中所述进行 Fmoc 脱保护且用 DMF (3x)、MeOH (2x)、DCM (3x)洗涤 MiniKans、在真空中干燥并用于步骤 E 或 F。

步骤 E. 肽与 P₂ 酸偶联

向含有溶于 DMF 的分级 MiniKans 的独立烧瓶(3 mL/MiniKan)

中加入适量 P_2 酸(3 当量)、HOBT 水合物(4 当量)和 3-(二甲氨基)丙基)乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDAC) (3.5 当量)。在室温下的氮气环境中将该反应体系搅拌 3 小时。过滤后,用 DMF (3x)、MeOH (3x)和 DCM (3x)洗涤 MiniKans、在真空中干燥并用于步骤 G。

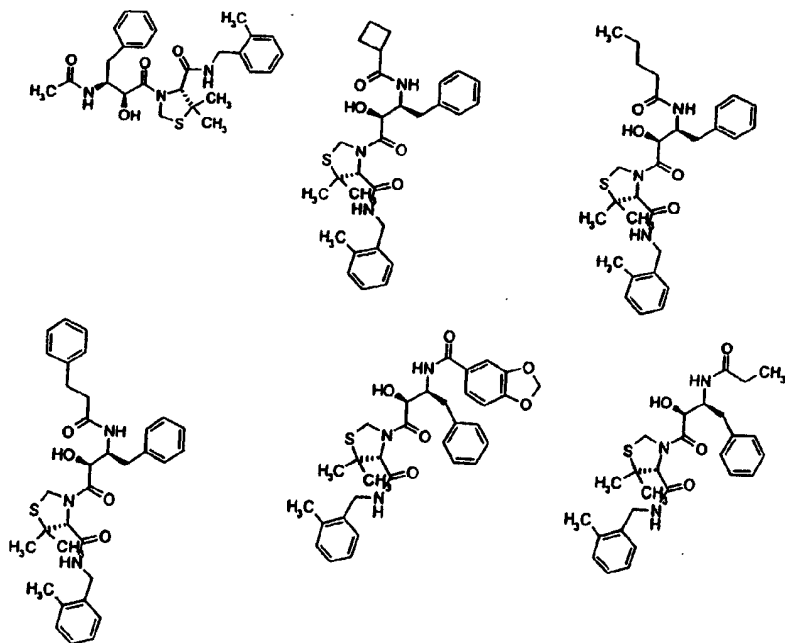
步骤 F. 与 P_2 异氰酸酯和氯甲酸酯反应

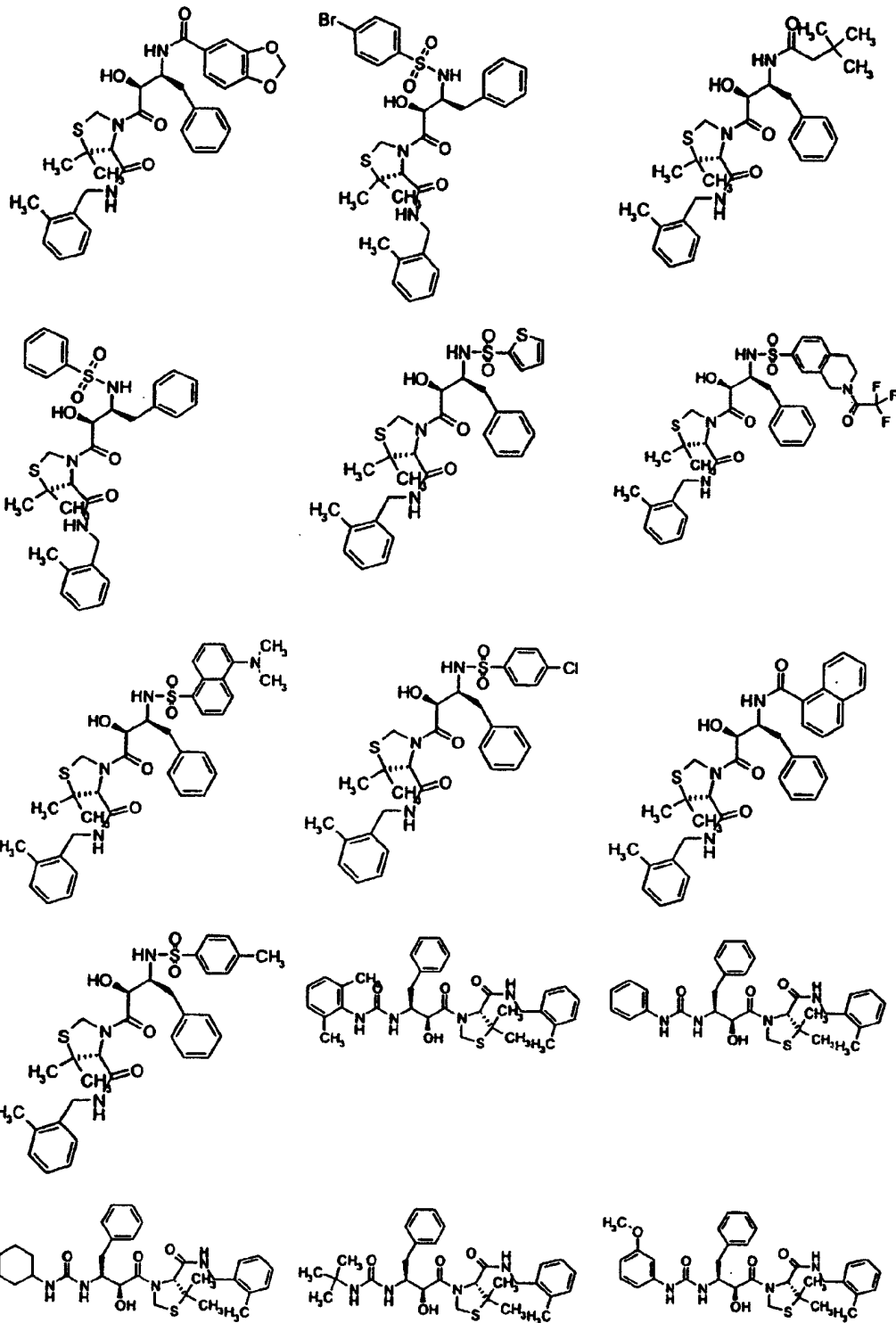
向含有溶于 DCM 的分级 MiniKans 的独立烧瓶(3 mL/MiniKan)中加入 P_2 异氰酸酯(3 当量)或 P_2 氯甲酸酯(5 当量)和二异丙基乙胺(10 当量)。在室温下的氮气环境中将该容器内含物搅拌 2-4 小时。过滤后,用 DCM (3x)、MeOH (3x)和 DCM (3x)洗涤 MiniKans、在真空中干燥并用于步骤 G。

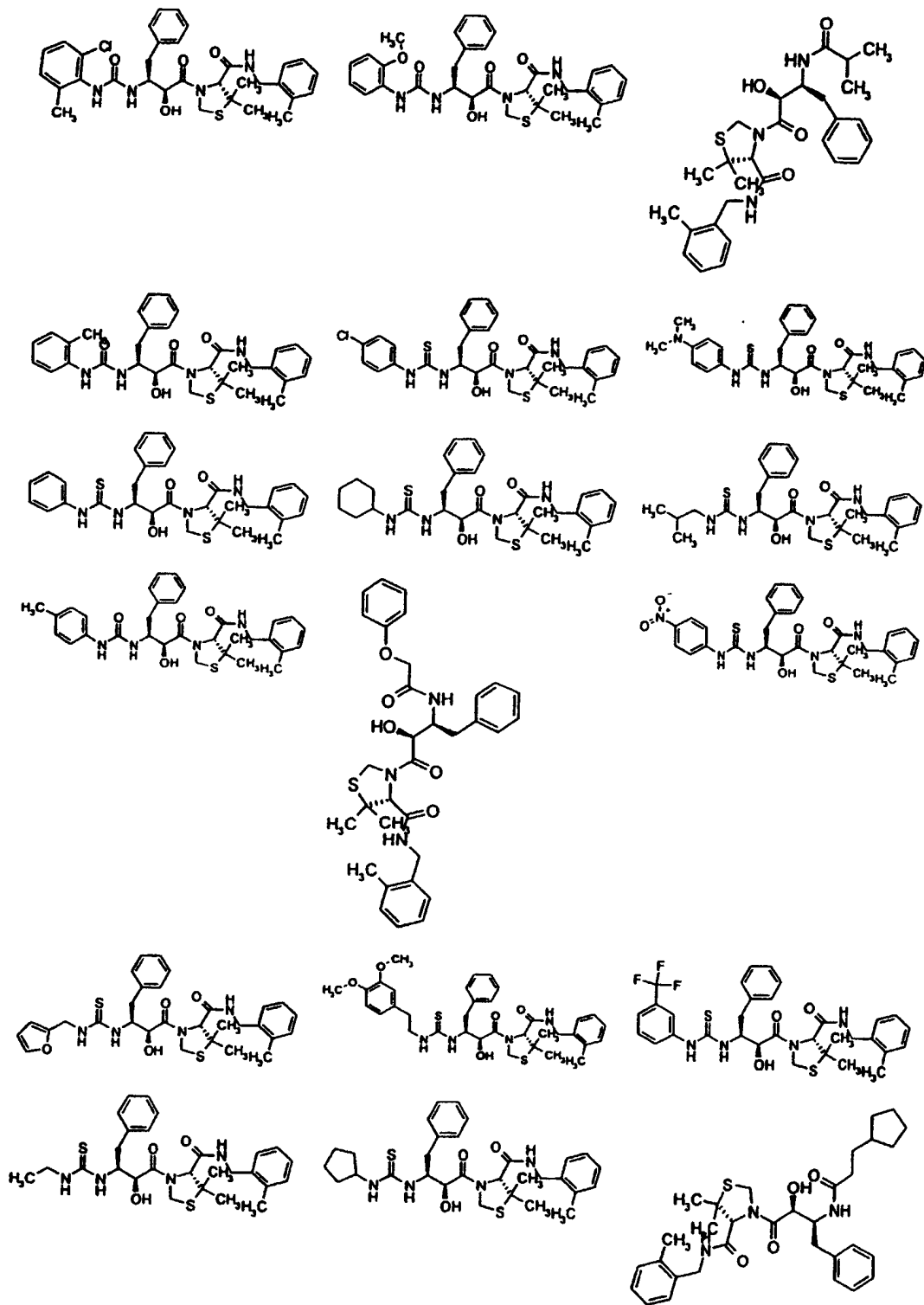
步骤 G. HIV 类似物的切割和加工

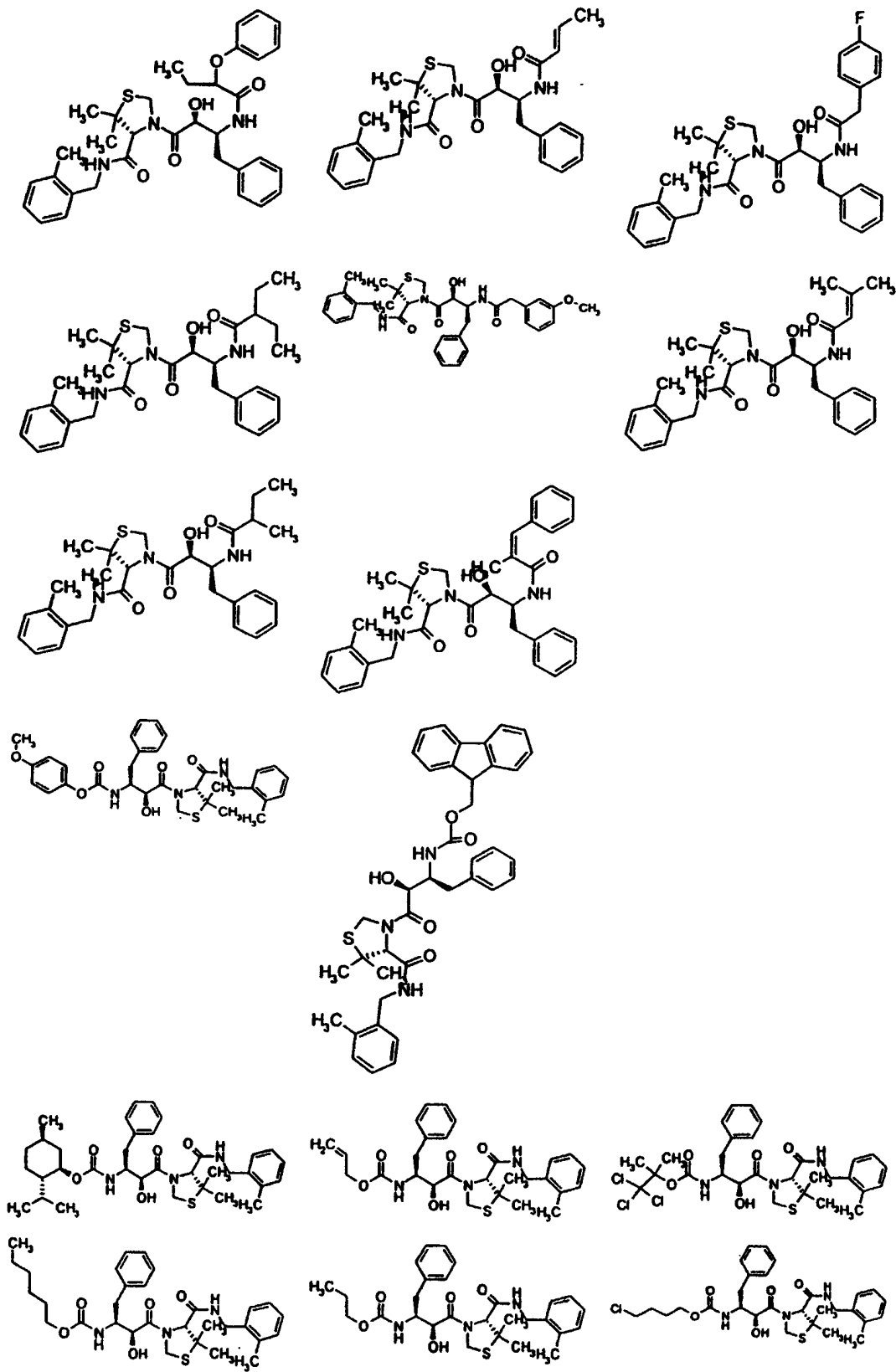
将各 MiniKans 分成切割 racks 并加入 25% TFA 溶于 DCM 所得到的溶液(3 mL/MiniKan)。将各 racks 搅拌 1.5 小时。收集各滤液和 DCM 冲洗物、浓缩并通过 HPLC 纯化而得到最终的化合物。

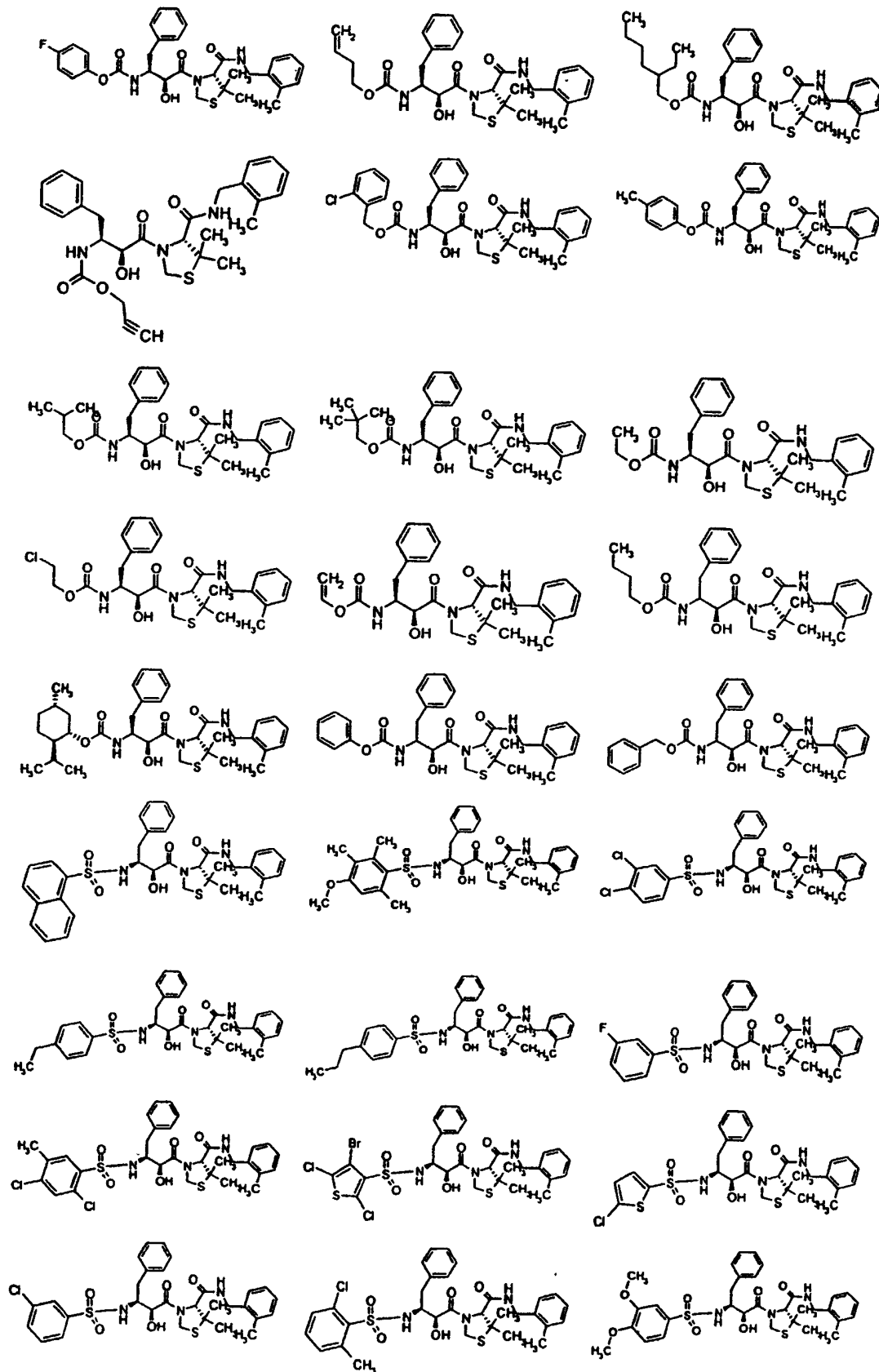
表 3

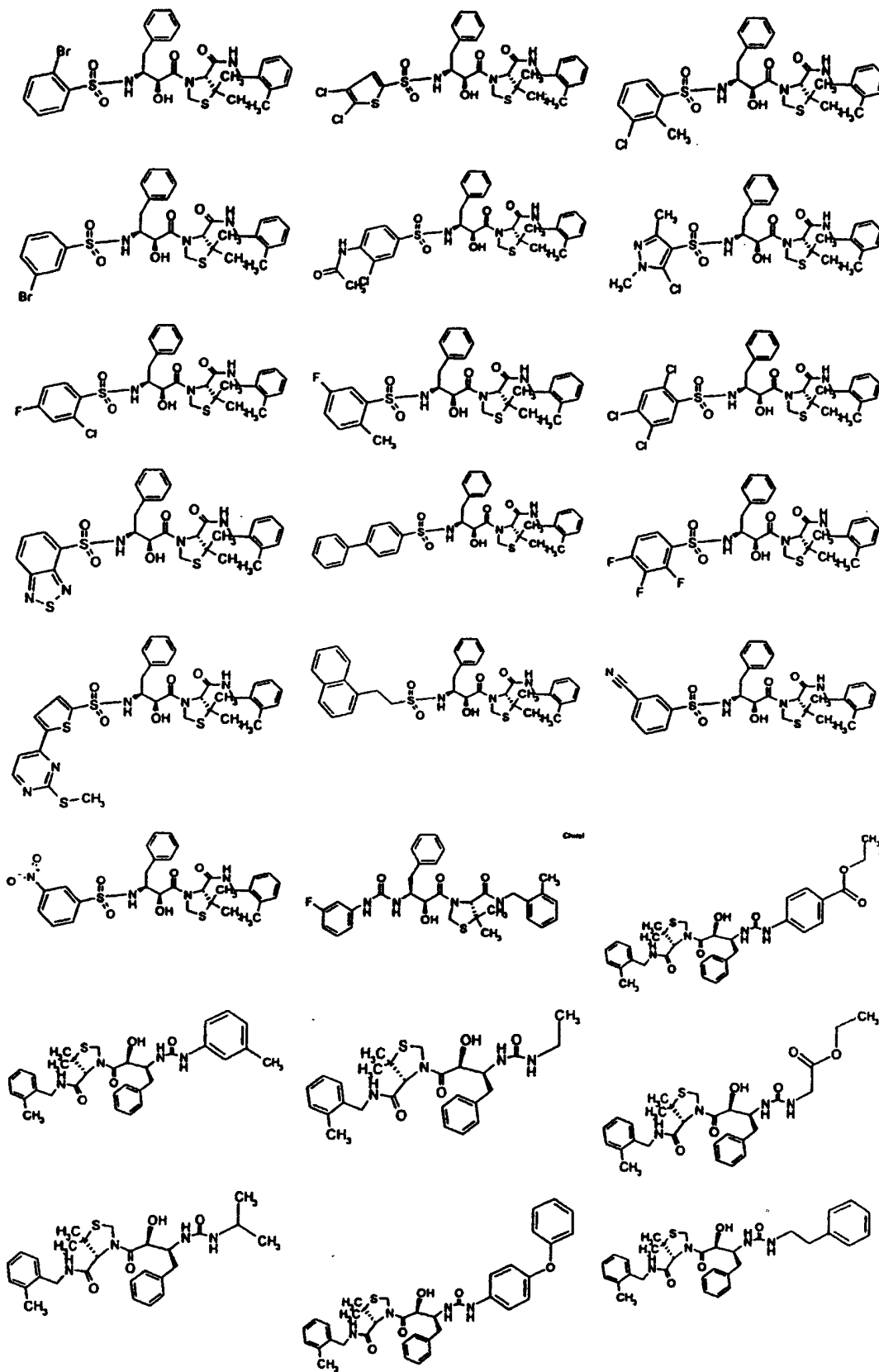


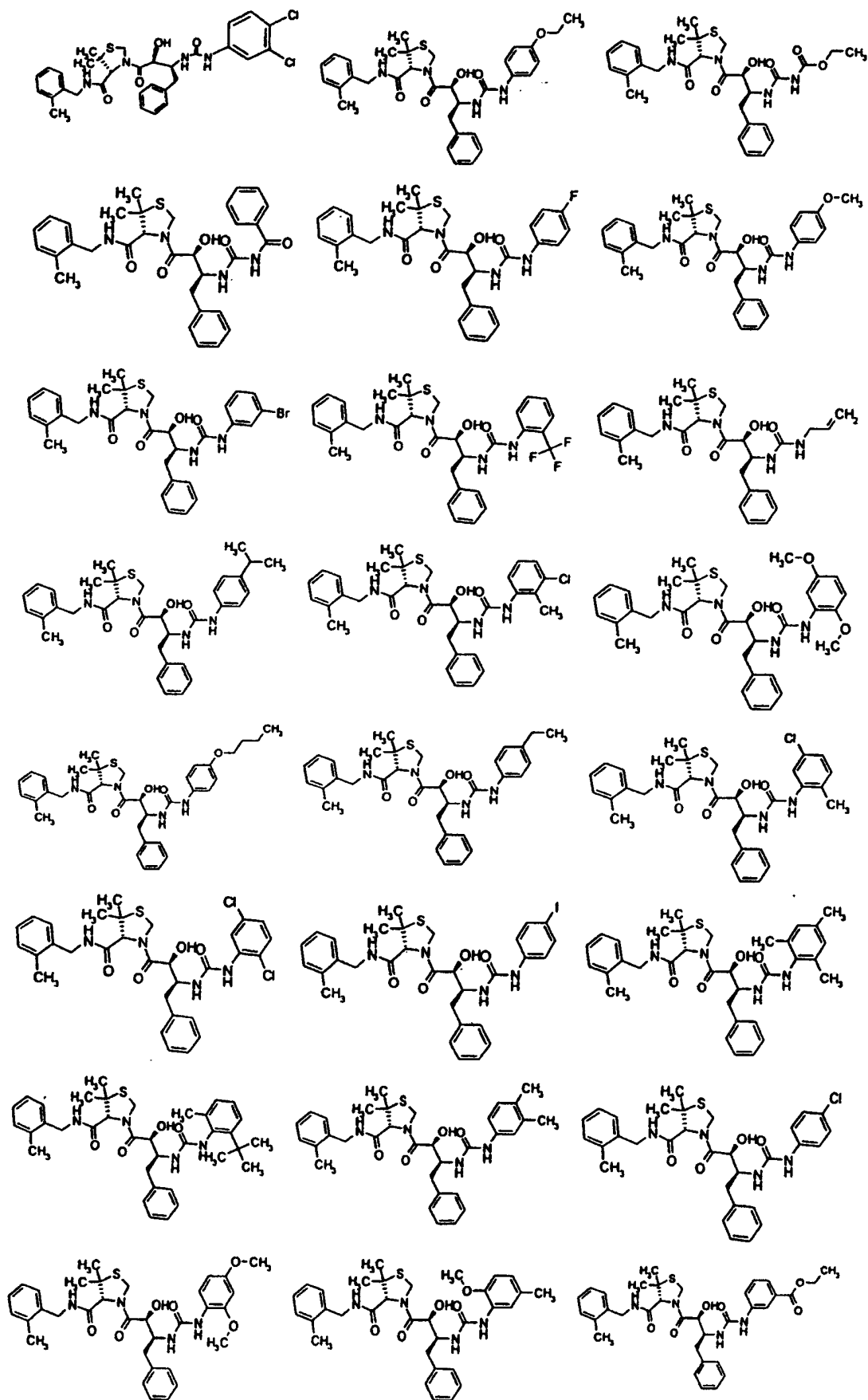


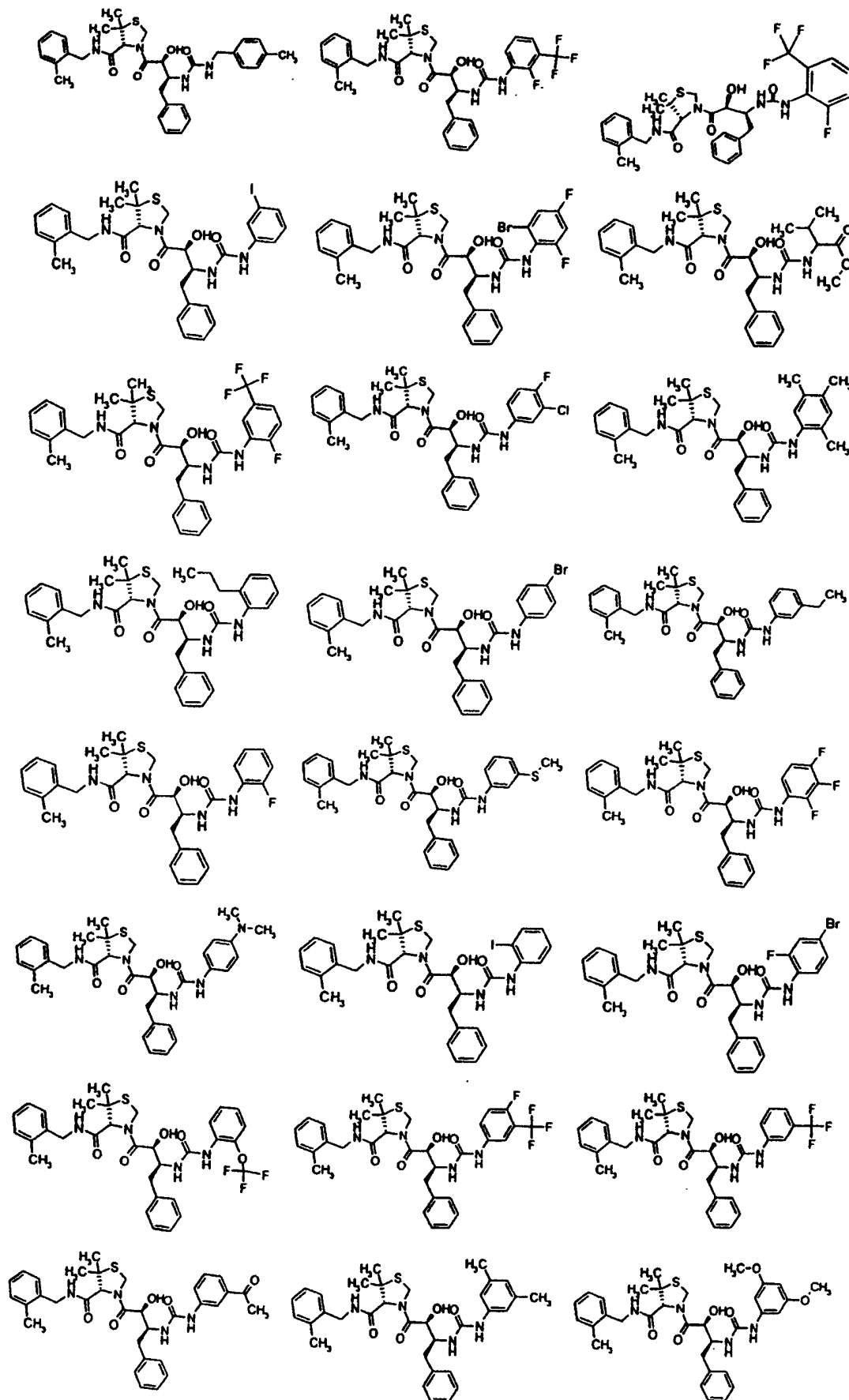


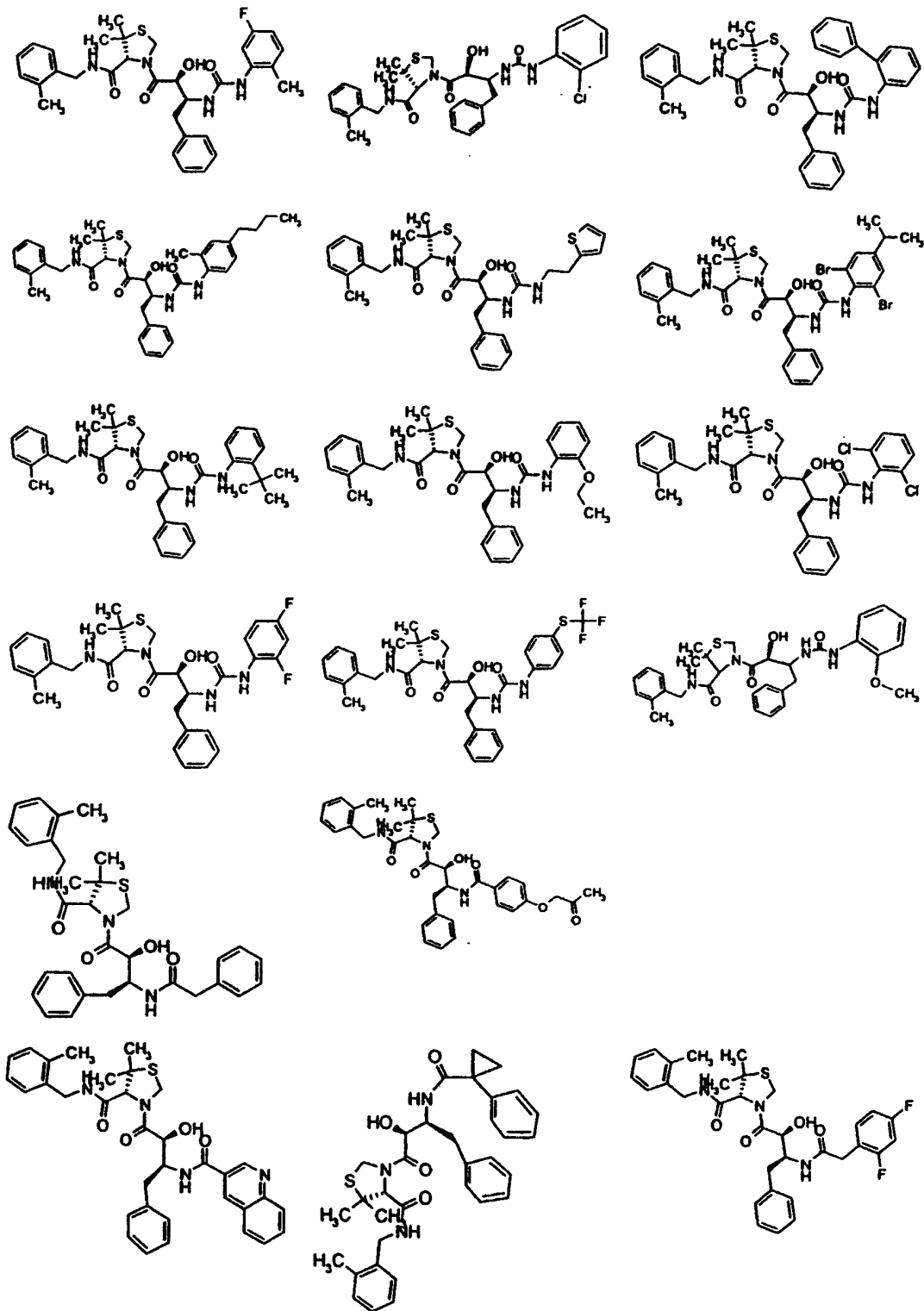


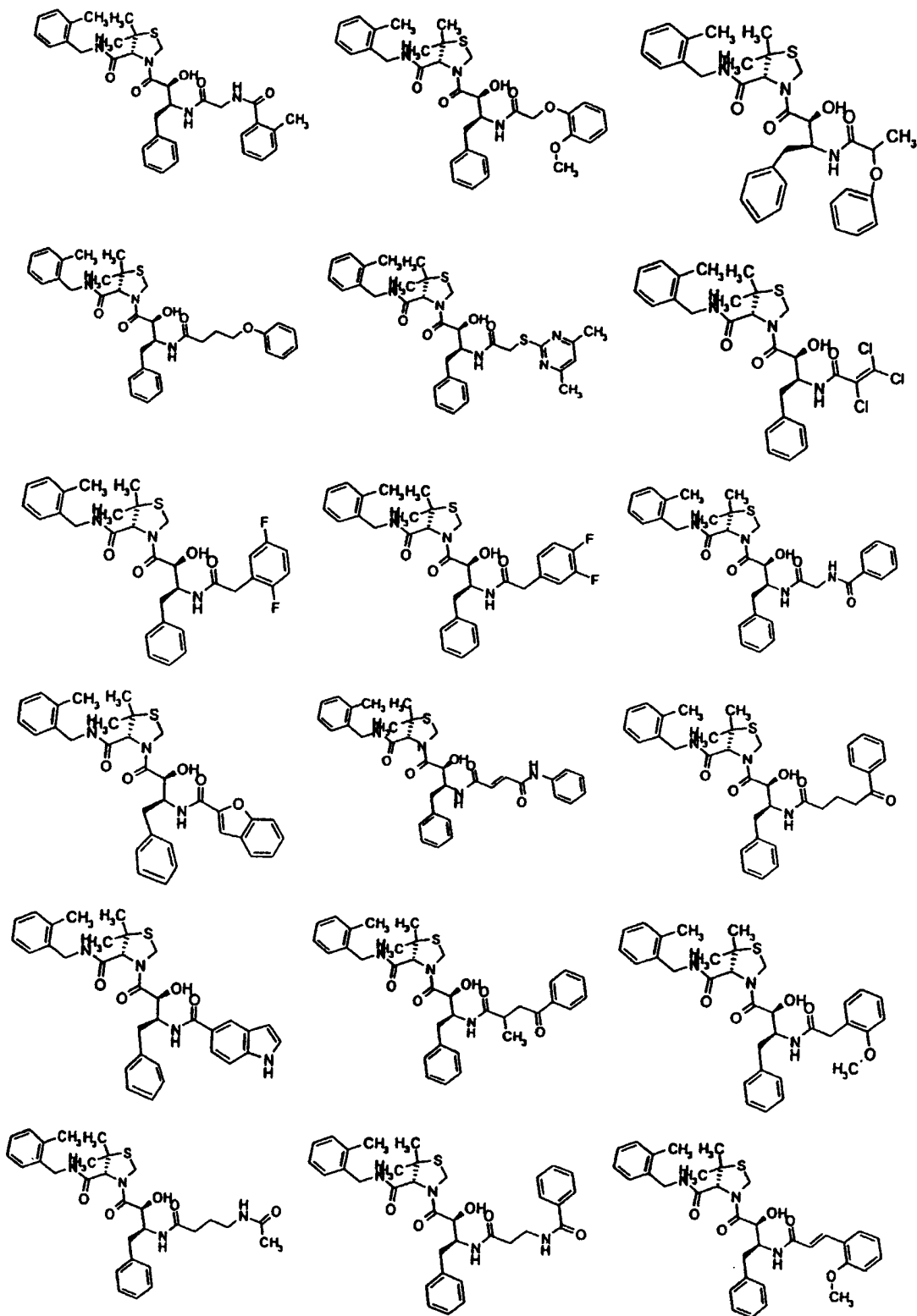


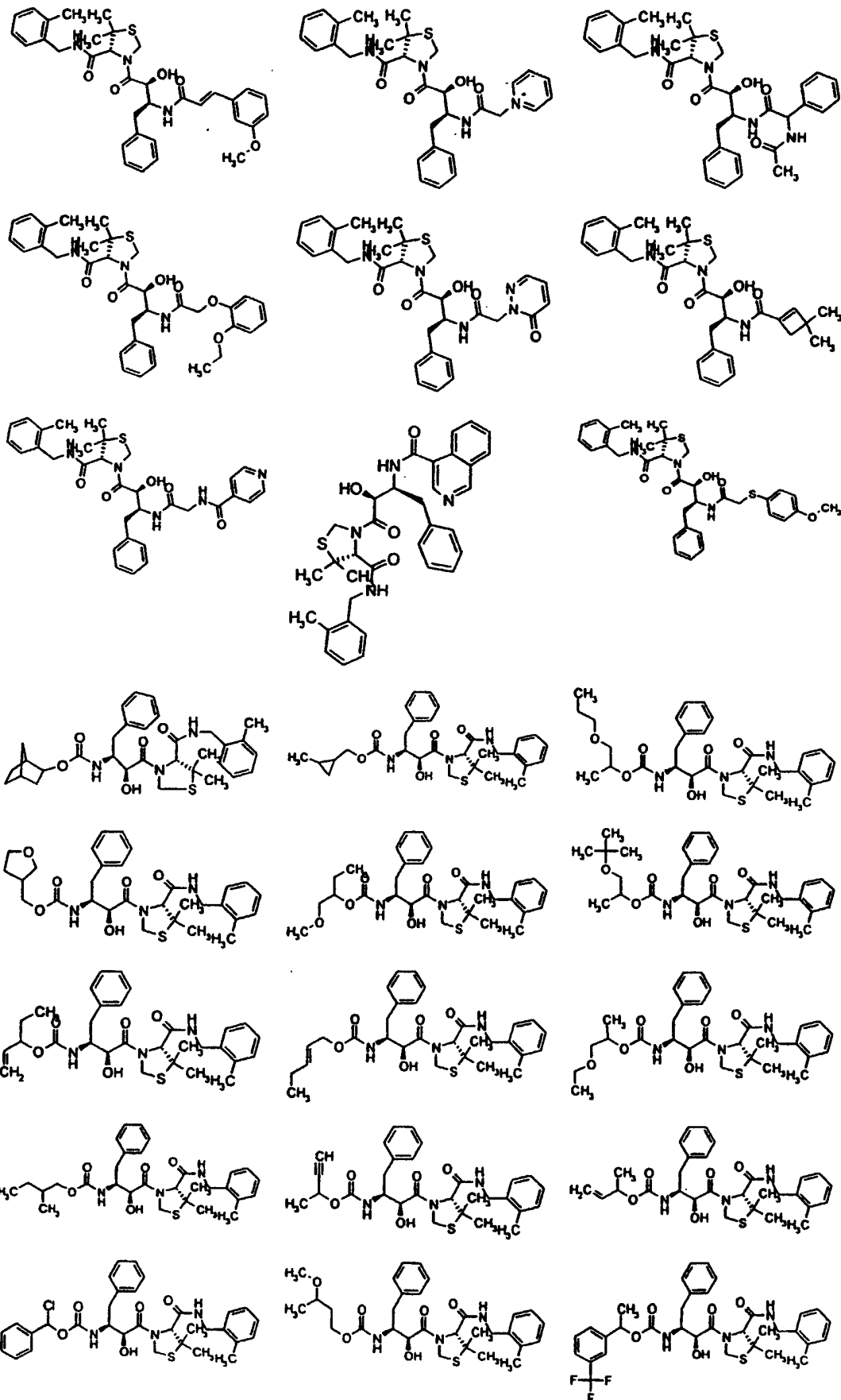


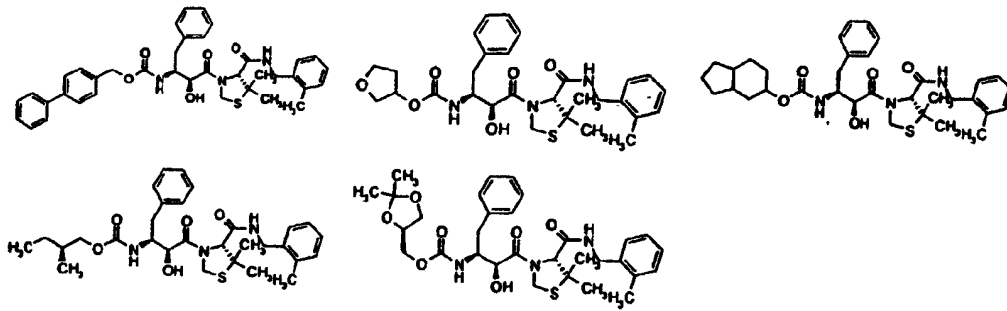












生物评价

细胞和病毒

T-细胞系、CEM-SS 和 MT-2 以及病毒 HIV-1 RF 和 HIV-1 NL4-3 (pNL43) 获自 National Institutes of Health (AIDS Research and Reference Reagent Program, Bethesda, MD)。HIV-1 NL4-3 (I84V/L90M) 来源于通过将逆转录酶-聚合酶链反应扩增的片段克隆入 pNL4-3 的独特 Age I 和 Spe I 限制位点而表现出耐蛋白酶抑制剂相关取代 I84V 和 L90M 的临床分离物。

致细胞病变效应(CPE)抑制试验

通过基本上如所述的 MTT 染料还原法测定化合物对 HIV 感染的细胞的保护能力(参见 Pauwels, R. Balzarini, J.Baba, M. Snoeck, R. Schols, D. Herdewijn, P. Desmyter, J.和 De Clercq, E. 1988, “用于检测抗-HIV 化合物的快速和自动的基于四唑显色分析”(“Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds”) - 《病毒学方法杂志》(J Virol. Methods.), 20: 309-321 ; 和 Weislow, O. S. Kiser, R. Fine, D. L. Bader, J. Shoemaker, R. H.和 Boyd, M. R. 1989. “用于 HIV-1 致细胞病变效应的新可溶性甲脒试验: 应用于 AIDS-抗病毒活性的合成和天然产物的高通量筛选”(“Newsoluble-formazan assay for cytopathic effects: application to

high-flux screening of synthetic and natural products for AIDS-antiviral activity") - 《国际癌症研究所杂志》(J. Natl. CancerInst.) 81: 577-586). 以 0.025 - 0.819 的 moi 使受试细胞感染测试病毒或仅模拟感染培养基并以 2×10^4 个细胞/孔加入到含有测试化合物的半对数稀释液的 96 孔平板中。6 天后向各孔中加入 50 μ l 的 XTT (1mg/ml XTT 四唑, 0.02 nM 吩嗪硫酸二甲酯)并将该平板重新保温 4 小时。通过 450 nm 处的吸收度而以分光光度法如通过产生的 XTT 甲臆量的测定对存活率进行定量。将来自 CPE 试验的数据表示为化合物-处理的细胞中产生的甲臆与未感染的不含化合物细胞的孔中产生的甲臆相比较得到的百分比。将 50% 有效浓度(EC_{50})计算为使感染的化合物处理的细胞中产生甲臆百分比增加至未感染的不含化合物的细胞产生的甲臆的 50%的化合物浓度。将 50%细胞毒性浓度(CC_{50})计算为未感染的化合物处理的细胞中产生的甲臆百分比下降至未感染的不含化合物的细胞中产生甲臆的 50%的化合物浓度。通过用细胞毒性(CC_{50})除以抗病毒活性(EC_{50})计算治疗指数。

敏感性试验

在 Virologic, Inc.使用表型化敏感性试验(参见 Petropoulos C. J., Parkin N. T., Limoli K. L., Lie Y. S., Wrin T., Huang W., Tian H., Smith D., Winslow G. A., Capon DJ, Whitcomb JM. 2000, “用于人免疫缺陷病毒 1 型的新型表型化药物敏感性试验”("A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1") - 《抗菌药化学疗法》(Antimicrob Agents Chemother)44 (4): 920-928) 或使用本文所述的试验测试化合物。使 MT-2 细胞感染 HIV-1 NL4-3 或 HIV-1 NL4-3 (I84V/L90M)并在有连续 0.5 log 稀释的测试化合物存在的情况下保温。3 天后收集培养物上清液并检测如 p24 ELISA 所测定的病毒产生量。将抑制百分比计算为与感染的不含化合物的对照组相比化合物处理的样品中的 p24 浓度。通过使用 Beckman Coulter p24 HIV-1 Ag EIA 试剂盒并按照提供的方案测定存在于培养物上清液中

HIV p24 的减少量来确定对病毒复制的抑制程度。在 MRX 微量培养板读出器(Dynex Technologies)上读取吸收度。将 EC_{50} 计算为使感染的化合物处理的细胞产生的 p24 减少至感染的不含化合物的细胞产生的 p24 的 50% 的化合物浓度。

HIV-1 蛋白酶 RET 试验

使用共振能量转移(RET)试验测定 HIV-1 蛋白酶抑制剂的 K_i 's。将这种酶的突变体形式(Q7S)用于本试验,因为它对自动蛋白酶解比野生型蛋白更为稳定。首先从细胞裂解物中将这种酶纯化为包含体。然后将其溶于 8M 脲并使其通过 Q-琼脂糖柱(Pharmacia)以进一步纯化。为了使这种蛋白重折叠,将含有 Q7S 的样品透析入 50mM pH 7.0 的磷酸钠、50mM NaCl、10mM DTT 和 10%甘油。

将商购肽底物 (Molecular Probes Cat#H-2930)RE(EDANS) SQNYPIVQK(DABCYL)R 用于评价活性和 K_i 's。用 Tyr-Pro 键上的 HIV-1 Pr 对这种肽进行定量裂解。EDANS 荧光团在 340nm 处吸收并在 490nm 处发射。该反应在 96 孔平板上的 100 μ L 总体积内进行且在 37 $^{\circ}$ C 下的稳态条件下与 5 μ M 底物和 2nM 活性二聚体酶浓度一起进行 12 分钟。这种底物和酶的文献 K_m 值为 103 \pm 8 μ M(参见 Matayoshi 等,“通过共振能量转移检测逆转录病毒蛋白酶的新型荧光底物”(“Novel fluorogenic Substrates for Assaying Retroviral Proteases by Resonance Energy Transfer”) - 《科学》(Science) 247,954 (1990))。用于该反应的缓冲液是 0.1M pH 4.8 的乙酸钠、1M NaCl、1mM EDTA、5mM 二硫苏糖醇、10%二甲亚砜和 1mg/ml 牛血清白蛋白。使用 Morrison 紧密结合等式拟合抑制曲线。

实施例序号	平均 K_i (nM)	平均 CPE EC_{50} (mM)	EC_{50} 或 IC_{50} (mM)
A1	0.21	0.029	
A3	0.51	0.156	
A4	2.2	0.27	
A5	0.2	0.148	
A6	0.23	0.036	
A7	1.7	0.113	
A8	1.4	0.451	
A9	0.49	0.138	1.081
A10	< 0.1	0.104	0.118*
A11	0.5	0.144	
A12	5.5	0.127	
A13	3.4	0.495	0.921*
A14	0.32	0.061	0.226*
A15	< 0.1	0.055	0.057*
A16	0.43	0.254	
A17	< 0.1	0.024	0.049*
A18	0.3	0.027	
A19	0.21	0.015	
A20	0.16	0.035	0.219*
A21	< 0.1	0.049	0.655*
A22	< 0.1	0.138	0.318
A23	2.6	0.017	0.048*
A24	0.52	0.466	
A25	0.97	0.125	
A26	0.6	0.168	

实施例序号	平均 K_i (nM)	平均CPE EC_{50} (mM)	EC_{50} 或 IC_{50} (mM)
A27	< 0.1	0.11	
A28	3.4	0.327	
A29	0.31	0.118	
A30	10.9	0.586	
A31	0.44	0.062	
A32	< 0.1	0.012	0.055*
A33	5.1	0.749	
A34	1.4	0.386	
A35	< 0.1	0.016	0.041*
A36	0.78	0.343	
A37	3.7	0.416	
A38	< 0.1	0.038	
A39	< 0.1	0.123	0.213
A40	< 0.1	0.04	0.109
A41	0.17	0.145	0.242
A42	< 0.1	0.065	0.098
A43	2.6	0.534	
A44	1.4	0.478	
A45	< 0.1	0.034	0.048
A46	1.1	0.469	
A47	0.27	0.196	
A48	< 0.1	0.037	0.092
A49	0.49	0.161	
A50	< 0.1	0.024	0.125
A51	< 0.1	0.159	0.05
A52	0.51	0.456	
A53	< 0.1	0.028	0.07
A54	4.5	1.231	
A55	0.21	0.054	0.798
A56	0.27	0.042	0.378
A57	5.6	1.531	

实施例序号	平均K _i (nM)	平均CPE EC ₅₀ (mM)	EC ₅₀ 或 IC ₅₀ (mM)
A58	13% <u>@64</u> nM		
A59	0.19	0.417	
A60	66.6		
A61	0.99	1.061	
A62	9.6	2.261	
A63	4.5	1.189	
A65	0% <u>@64</u> nM		
B1	0.27	0.049	0.236*
B2	0.35	0.087	
B3	2.5	0.905	
B4	3	0.707	
B5	1.2	0.314	
B6	0.31	0.095	0.405*
B7	< 0.1	0.265	0.333*
B8	0.63	0.474	
B9	1.1	0.452	
B10	0.57	0.386	
B11	0.86	0.567	2.015
B12	9.9	> 1	
B13	2	1.458	
B14	2.7	1.661	
B15	1.3	2.305	
B16	2.6	1.566	
B17	4.8		
B18	0.56	1.25	
B19	1.4	1.595	1.298
B20	2.1	1.563	2.084*
B21	0.91	0.109	0.547*
B22	12	0.246	
B23	0.15	0.294	
B24	8.3	0.512	

实施例序号	平均 K_i (nM)	平均CPE EC_{50} (mM)	EC_{50} 或 IC_{50} (mM)
B25	21	> 1	
B26	2.1	0.348	
B27	0.5	0.506	
B28	4.2	0.731	
B29	0.82	0.063	
B30	0.21	0.443	
B31	4.7	> 1	
B32	0.48	0.433	
B33	< 0.1	0.045	0.604*
B34	1.2	0.389	
B35	11	0.564	
B36	< 0.1	0.519	
B37	7.4	0.529	
B38	0.16	0.6	
B39	1.9	0.372	
B40	15.1	> 1	
B41	0.11	0.268	
B42	0.13	0.155	
B43	< 0.1	0.375	
B44	4.8	0.66	
B45	1.1	0.572	
B46	93		
B47	1.9	1.477	
B48	0.83	1.478	
B49	120		
B50	7.4		
B51	0.99	> 3.2	
B52	120		
B54	2.3	1.659	
B55	679		
B56	153		

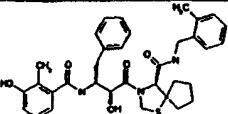
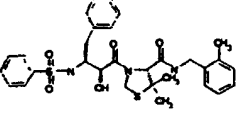
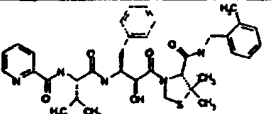
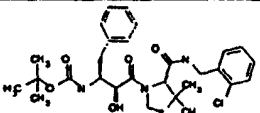
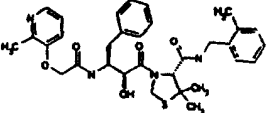
实施例序号	平均 K_i (nM)	平均 CPE EC_{50} (mM)	EC_{50} 或 IC_{50} (mM)
B57	16%@64nM		
B58	240		
B59	2.1	1.815	
B60	1.1	> 3.2	
B61	16.9		
B62	4.2		
B63	7.8		
B64	0.53	1.603	
B65	4.9	1.636	
B66	5.2		
B67	11.4	> 3.2	
B68	36		
B69	7.7		
B70	21		
B71	6.4		
B72	6.6		
B73	13		
B74	39		
B75	81		
B76	11.2		
B77	< 0.1	0.143	1.633
B78	0.18	0.557	
B79	0.78	0.53	
B80	0.15	0.419	1.383
B81	0.35	0.878	
B82	0.19	1.286	
B83	< 0.1	0.009	0.202
B84	< 0.1	0.009	0.686
B85	1.3	0.363	
C1	0.38	0.627	0.427
C3	0.16	0.486	

实施例序号	平均 K_i (nM)	平均CPE EC_{50} (mM)	EC_{50} 或 IC_{50} (mM)
C4	0.17	0.236	1.903
C5	0.6	0.669	1.608
C6	2.4	0.744	1.944
C7	3	0.347	
C8	1.5	0.152	1.419
C9	6.3		
C10	1.5	1.289	
C11	2.8	1.308	
C12	2.7	1.768	
C13	0.59	1.184	
C14	2.5		
C15	< 0.1	0.025	0.057
C16	< 0.1	0.019	0.201
C17	< 0.1	0.115	0.186
C18	< 0.1	0.148	0.618
C19	< 0.1	0.055	0.084
C20	< 0.1	0.035	
C21	< 0.1	0.015	0.081
C22	< 0.1	0.015	0.062
C23	< 0.1	0.037	0.109
C24	< 0.1	0.019	0.074
C25	< 0.1	0.031	0.068
C26	< 0.1	0.076	0.131
C27	0.13	0.115	0.189
C28	8.4		
C29	0.18	0.142	1.359
C30	< 0.1	0.018	0.273
C31	0.17	0.031	1.067
C32	< 0.1	0.009	0.19
C33	0.13	0.045	1.27
C34	< 0.1	0.022	0.627

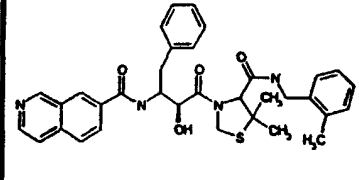
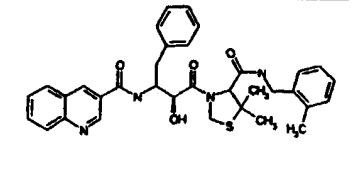
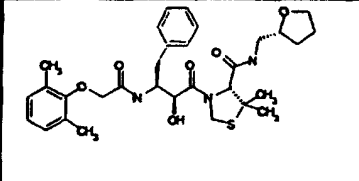
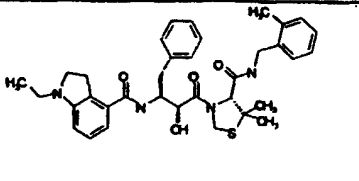
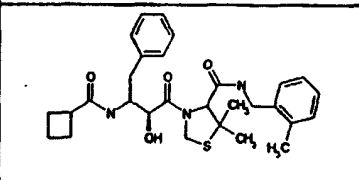
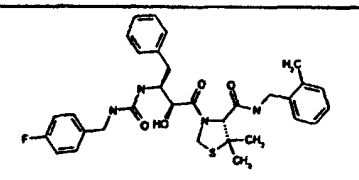
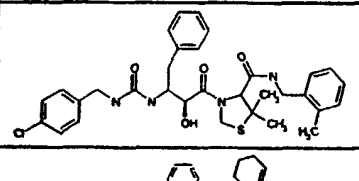
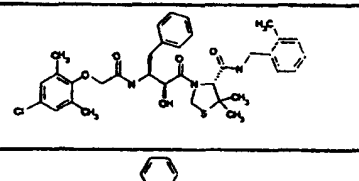
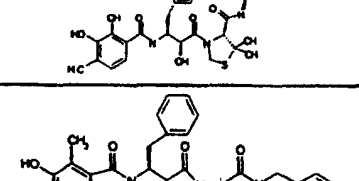
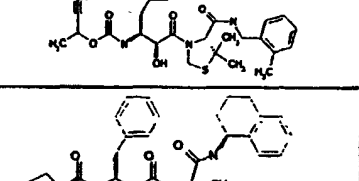
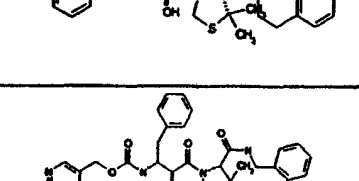
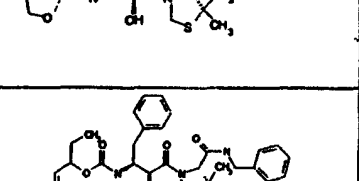
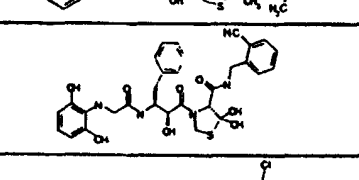
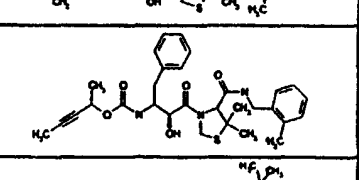
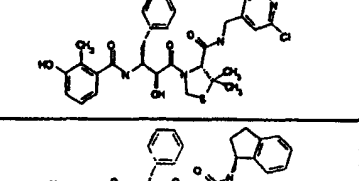
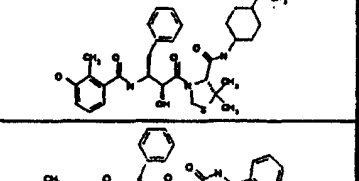
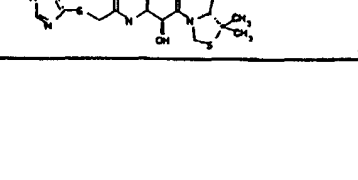
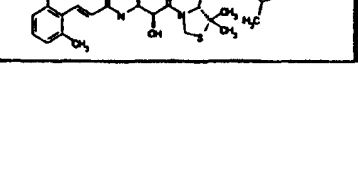


实施例序号	平均 K_i (nM)	平均CPE EC_{50} (mM)	EC_{50} 或 IC_{50} (mM)
C35	< 0.1	0.003	0.289
C36	< 0.1	0.05	0.666
C37	0.61	0.027	1.293
C38	< 0.1	0.042	1.313
C39	< 0.1	0.013	0.404
C40	1.8	1.599	
C40	0.82	0.174	1.796
C41	1.3	1.433	
C42	4	3.2	
C43	21		
C44	14.8		
C45	3.6	1.575	
C46	< 0.1	0.407	
C47	1.4	1.382	
C48	< 0.1	0.128	
C49	150		
C50	7.9	0.997	
D1	< 0.1	0.052	0.601
D2	<0.1	0.016	
D3	<.01	0.013	
D4	<0.1	0.009	
D5	<0.1	0.011	
D6	<0.1	0.018	

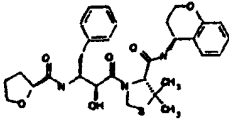
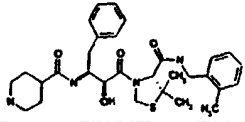
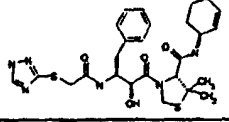
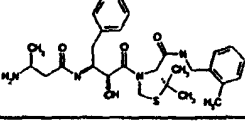
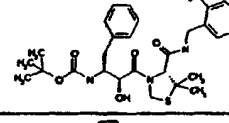
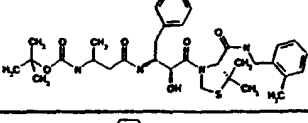
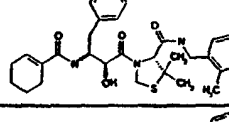
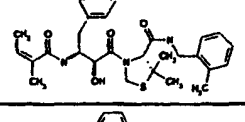
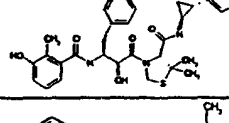
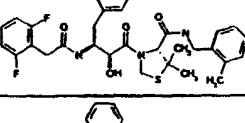
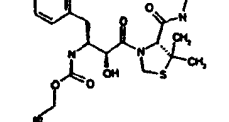
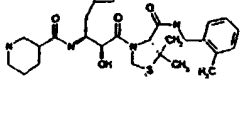
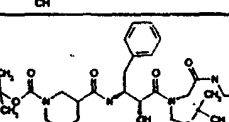
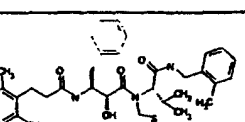
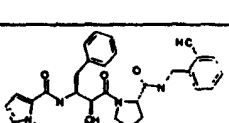
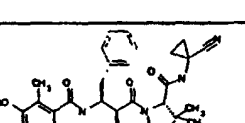
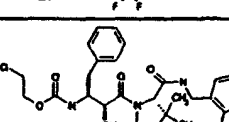
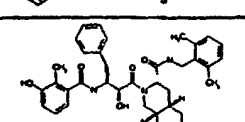
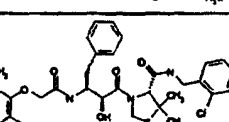
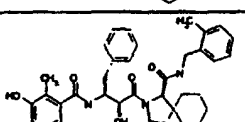
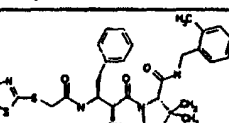
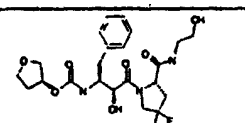
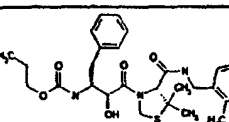
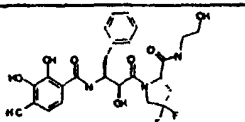
*在 Virologic Inc 测定对 46I, 84V, 90M 病毒的 IC_{50} (mM) 数据

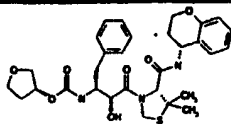
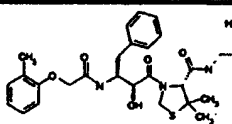
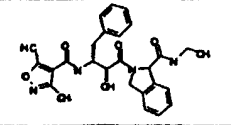
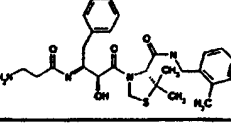
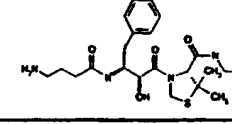
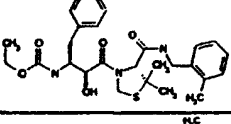
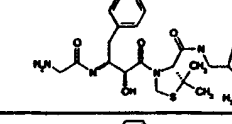
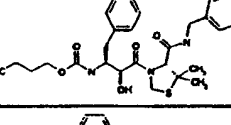
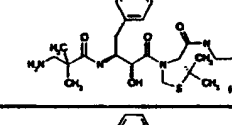
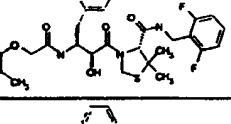
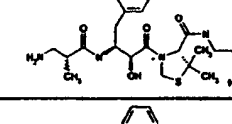
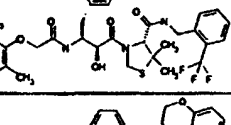
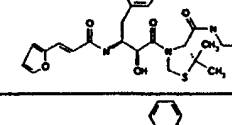
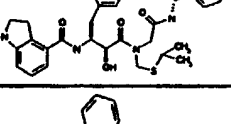
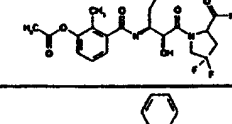
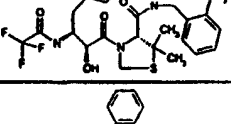
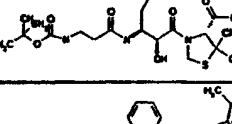
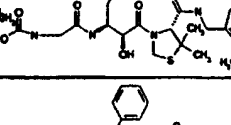
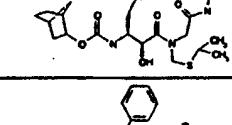
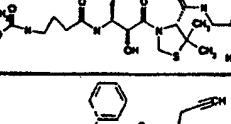
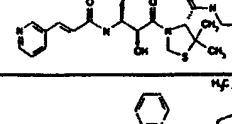
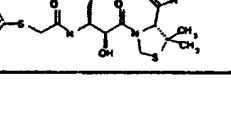
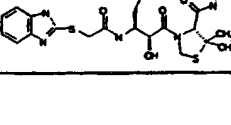
按照本文所述的步骤制备了下列化合物且它们已经表现出引人注目的活性:

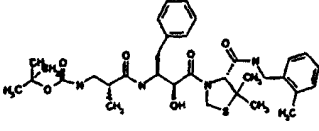
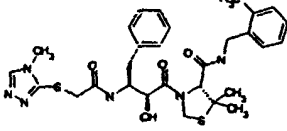
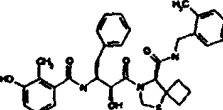
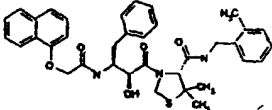
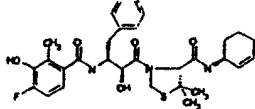
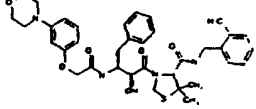
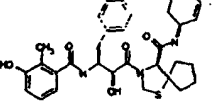
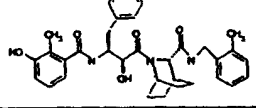
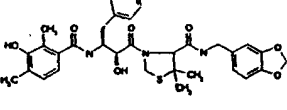
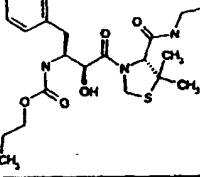
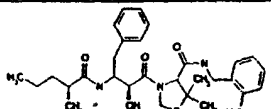
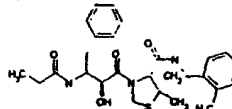
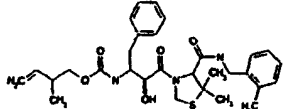
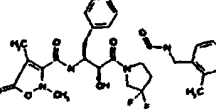
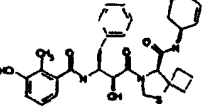
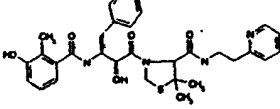
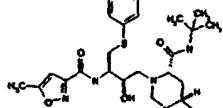
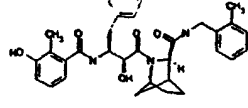
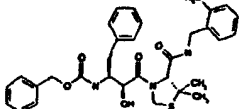
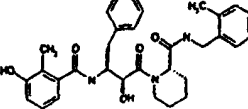
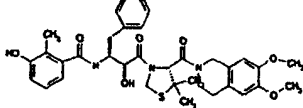
分子结构	K _i	EC ₅₀	分子结构	K _i	EC ₅₀
	0.1	0.014		0.1	0.027
		10			10
	0.34	0.04		0.1	0.041
	422			148	
	468			368	
	152			30	
	6.8			13.9	
	0.1	0.126		21	
	14.2			21	
	20			54	
	74			25	
	7.6			17	

分子结构	K_i	EC_{50}	分子结构	K_i	EC_{50}
	0.39	0.332		7.8	
	125			2	0.488
	6.1			59	
	0.76	0.573		3.8	
	68			109	0.672
	8.1			47	
	0.25	0.879		5	
	6.4	0.901		11.9	
	4.7	1		0.78	1

分子结构	K _i	EC ₅₀	分子结构	K _i	EC ₅₀
	3.4			18.1	
	4.2	1		6.7	1.008
	4.4			6	
	8.2			0.38	1.109
	0.13	1.16		5.4	
	9	1.176		4.3	1.188
	27			92	
	2.3	1.215		29	
	47			26	1.23
	3.9	1.232		99	

分子结构	K _i	EC ₅₀	分子结构	K _i	EC ₅₀
	7.5	1.252		45	
	6.1	1.281		108	
	3	1.293		122	
	4.7			7.6	
	17.2	1.328		72	
	4.8	1.35		11.5	
	117			20	
	59			6.2	
	0.44	1.431		83	
	0.1	1.536		11	
	6.9	1.551		42	
	1.1	1.552		108	

分子结构	K_i	EC_{50}	分子结构	K_i	EC_{50}
	3.7	1.553		0.89	1.564
	84				
	156			51	
	0.88	1.641		110	
	7.6	1.756		18.7	
	0.32	1.884		158	
	1.4	1.947		60	
	7.4	1.957		85	
	17.1	2.199		94	
	88			9.4	2.881
	48			9.9	
	28	3.2		17.4	3.2

分子结构	K _i	EC ₅₀	分子结构	K _i	EC ₅₀
	52			82	3.2
	30			5.8	3.2
	17.3			4.4	3.2
	53			9.8	3.2
	3.2			12.7	3.2
	12.6	3.2		8.4	3.2
	15.1	3.2		3.6	3.2
	12.9			134	
	185	3.916		18.4	3.995
	1.4	4.224		51.7	5.873
	46	10			

尽管已经根据优选实施方案和具体实施例描述了本发明，但是本领域技术人员认为可以通过常规实验进行各种改变和修改而不会脱离本发明的实质和范围。因此，应理解本发明并非限于上述详细描述，而由待批权利要求及其等同范围来定义。